

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRİYOBALON İLE ABLASYON YAPILAN ATRİYAL  
FİBRİLASYONLU HASTALARDA ISI-SÜRE  
PARAMETRELERİ İLE AKUT İŞLEM BAŞARISI VE GEÇ  
REKÜRRENSİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Barış ÜNAL**

**İZMİR  
2015**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRİYOBALON İLE ABLASYON YAPILAN ATRİYAL  
FİBRİLASYONLU HASTALARDA ISI-SÜRE  
PARAMETRELERİ İLE AKUT İŞLEM BAŞARISI VE GEÇ  
REKÜRRENSİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Barış ÜNAL**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Özgür ASLAN**

**İZMİR  
2015**

## TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Bahri AKDENİZ, Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ, Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Prof. Dr. Ömer KOZAN, Prof. Dr. Oktay ERGENE, Prof. Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Özer BADAĞ, Prof. Dr. Özgür ASLAN, Prof. Dr. Dayimi KAYA, Prof. Dr. Nezihi BARIŞ, Uzm. Dr. Ebru ÖZPELİT ve Uzm. Dr. Hüseyin DURSUN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, koroner yoğun bakım, koroner anjiyografi ve kardiyoloji servisinde çalışan tüm hemşire, personel ve kliniğimiz çalışanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan ve tez çalışmamda büyük emeği geçen Prof. Dr. Özgür ASLAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince hekim olarak yetişmemde büyük emeği olan eğitim danışmanın Prof. Dr. Dayimi KAYA'ya teşekkür ederim.

Tezimin çeşitli aşamalarındaki büyük yardım ve katkılarından dolayı arkadaşlarım Dr. Duygu LÜLECİ, Dr. Can H. HEKİMOĞLU, Dr. Zülkif TANRIVERDİ ve Dr. İlke ERBAY'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de bana sevgi ve desteklerini bir an bile eksik etmeyen; bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan anneme, babama ve aileme teşekkür ederim.

**Dr. Barış ÜNAL**

**İZMİR 2015**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	v
KISALTMALAR .....	vi
ÖZET .....	vii
SUMMARY.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON .....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Mortalite ve Morbidite .....	4
2.2. ATRİYAL FİBRİLASYON MEKANİZMASI .....	5
2.2.1. Patofizyoloji.....	5
2.2.2. Elektrofizyolojik Değişiklikler .....	6
2.2.3. Atriyal Fibrilasyona Otonomik Etki .....	7
2.2.4. Atriyal Fibrilasyon: Kendi Devamlılığını Sağlayan Aritmi.....	7
2.2.5. Atriyal Yeniden Şekillenme .....	8
2.2.5.1. Elektriksel Yeniden Şekillenme .....	8
2.2.5.2. Yapısal Yeniden Şekillenme.....	8
2.2.6. Atriyal Fibrilasyon Nedenleri ve Risk Faktörleri .....	8
2.3. ATRİYAL FİBRİLASYON SINIFLAMASI.....	9
2.4. ATRİYAL FİBRİLASYONDA TEDAVİ.....	10
2.4.1. Atriyal Fibrilasyonda Antikoagulan Tedavi .....	11
2.4.2. Hız ve Ritim Kontrolü.....	12
2.4.2.1. Hız kontrolü.....	13
2.4.2.2. Ritim Kontrolü .....	15
2.4.3. Kardiyoversiyonda Antikoagülasyon .....	15
2.4.4. Farmakolojik Kardiyoversiyon .....	16
2.4.5. Elektriksel Kardiyoversiyon .....	18
2.4.6. Sinüs Ritminin Sürdürülmesi .....	18
2.5. ATRİYAL FİBRİLASYON KATATER ABLASYONU.....	19
2.5.1. Alternatif Enerji Seçenekleri .....	21

2.5.1.1.	Radyofrekans Enerji .....	22
2.5.1.2.	Kriyotermal Enerji.....	22
2.6.	KRİYOBALON İLE PULMONER VEN İZOLASYONU .....	23
2.6.1.	Ablasyon Tekniği.....	23
2.6.2.	Klinik Sonuçlar .....	25
2.6.3.	Kriyoablasyon Komplikasyonları .....	26
2.6.4.	Radyofrekans Ablasyon İle Karşılaştırması.....	27
3.	HASTALAR VE YÖNTEM.....	28
3.1.	Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi .....	28
3.2.	Isı-Süre Parametreleri.....	28
3.3.	Ablasyon İşlemi .....	30
3.3.1.	İşlem Başarısı ve Geç Rekürrensin Değerlendirilmesi.....	30
3.4.	Değişkenler .....	32
3.5.	İstatistiksel Analiz .....	32
4.	BULGULAR.....	33
4.1.	Hasta Özellikleri.....	33
4.2.	İşlem Özellikleri .....	33
4.3.	Akut İşlem Başarısının Değerlendirilmesi.....	34
4.4.	Geç Rekürrensin Değerlendirilmesi .....	37
4.5.	İşlem komplikasyonları .....	40
5.	TARTIŞMA .....	41
6.	ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI .....	46
7.	SONUÇ .....	47
8.	KAYNAKLAR .....	48

## TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

<b>Tablo 1:</b> Hastaların klinik özellikleri .....	33
<b>Tablo 2:</b> Kriyoablasyon sırasındaki ısı-süre parametreleri .....	34
<b>Tablo 3:</b> Isı-süre parametrelerinin akut rekürrens olan ve olmayan grupla karşılaştırması	35
<b>Tablo 4:</b> Logistik regresyon modelinde ısı-süre parametrelerinin değerlendirilmesi.....	35
<b>Tablo 5:</b> Tüm PV'lerin ısı-süre parametreleri açısından akut nöks ile karşılaştırılması.....	36
<b>Tablo 6:</b> Geç rekürrens ile klinik özelliklerin değerlendirilmesi.....	37
<b>Tablo 7:</b> Isı süre parametreleri ile geç rekürrensin değerlendirilmesi .....	38
<b>Tablo 8:</b> ROC analizi, eğri altında kalan alan .....	39

## ŞEKİLLERLİSTESİ

Sayfa No

<b>Şekil 1:</b> Atriyal fibrilasyon sınıflaması.....	10
<b>Şekil 2:</b> Antiaritmik ilaçların sınıflaması .....	17
<b>Şekil 3:</b> Yaygın olarak uygulanan AF ablasyon lezyonlarının şematik görünümü.....	20
<b>Şekil 4:</b> Birinci nesil ve ikinci nesil kriyobalonların şematik görünümü ve krito balonun pulmoner vene ilerletilmesinin anjiyografik görünümü .....	24
<b>Şekil 5:</b> Şematik olarak “pull-down” tekniğinin basamakları .....	25
<b>Şekil 6:</b> Kriyobalon şematik görünümü ve kriyobalon ısı-süre eğrisi.....	29
<b>Şekil 7:</b> Pulmoner ven sinyallerinin elektrofizyolojik kayıtları.....	31
<b>Şekil 8:</b> Soğuma süresi ve soğuma derecesi ROC eğrisi.....	39
<b>Şekil 9:</b> Isınma süresi ROC eğrisi .....	40

## **KISALTMALAR**

**AF:** Atriyal Fibrilasyon

**BT:** Bilgisayarli Tomografi

**CFAE:** Kompleks fraksiyone atriyal elektrogramlar

**EF:** Ejeksiyon fraksiyonu

**EKG:** Elektrokardiyografi

**ESC:** Avrupa Kardiyoloji Derneği

**KS:** Koroner sinüs

**KV:** Kardiyoversiyon

**OAK:** Oral antikoagulan

**PAF:** Paroksizmal atriyal fibrilasyon

**PV:** Pulmoner ven

**PVI:** Pulmoner ven izolasyonu

**PVS:** Pulmoner ven stenozu

**RF:** Rakyofrekans

**SA:** Sol atriyum

**SAA:** Sol atriyal apendiks

**Sol ÜPV:** Sol üst pulmoner ven

**Sol APV:** Sol alt pulmoner ven

**Sağ ÜPV:** Sağ üst pulmoner ven

**Sağ APV:** Sağ alt pulmoner ven

**SVK:** Superiyor vena kava

**SVT:** Supraventriküler tasikardi

**TÖE:** Transözafajiyal ekokardiyografi

**YOAK:** Yeni nesil oral antikoagulan



## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Atriyal fibrilasyon (AF) klinik pratikte karşılaşılan en yaygın aritmidir ve artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. AF'li hastalarda sinüs ritminin idamesi semptomların azalması ve artmış yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Sinüs ritminin sürdürülmesinde AF kateter ablasyonu antiaritmik tedaviye alternatif olmuştur. Radyofrekans ile yapılan ablasyon yöntemine alternatif olarak kriyobalon yöntemi ile ablasyon yaygın kullanım alanı bulmuştur. Kariyoablasyonun akut işlem başarısını değerlendirmek için çeşitli teknik parametreler üzerinde çalışılmıştır. Bunlardan biri ısı parametreleridir. Çalışmamızda amacımız kriyoablasyonun akut işlem başarısı ve geç klinik rekürrens ile ısı-süre parametrelerinin ilişkisinin değerlendirmektir.

**Metod:** Çalışmamıza Ocak 2011 Mayıs 2014 tarihleri arasında kriyobalon yöntemi ile AF ablasyonu yapılan 102 hasta dahil edildi ve veriler geriye dönük olarak incelendi. İşleme ait ısı-süre parametreleri CryoConsole kardiyak ablasyon sistemi (Medtronic CryoCath LP) dataları incelenerek elde edildi. Minimum ısı, işlem sırasında ulaşılan minimum ısı derecesi; minimum ısı süresi, minimum ısıya ulaşma süresi; soğuma süresi, balon kapağının kapanıp yavaş soğuma fazına geçilen süre, soğuma derecesi ise bu süredeki ısı derecesi; ısınma süresi, ısınma başlangıcından +20 C°'ye kadar geçen süre; eşik ısıya ulaşma süresi, süperiyör venler için -42 C° inferiyör venler için -39 C°'ye ulaşma süresi olarak tanımlandı. Bu parametrelerin akut rekonneksiyon ve geç klinik nöks ile ilişkisi değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam 408 pulmoner venin (PV) 367 'sine (%89) kriyoablasyon uygulandı. İşlemden otuz dakika sonra yapılan kontrolde 12 vende (%3,2) tekrar sinyal tespit edildi. Akut rekonneksiyon olan bu venler ısı parametreleri açısından rekonneksiyon olmayanlarla karşılaştırıldı. Akut rekürrens olan grupta; minimum ısı anlamlı derece yüksek (-40,5±5,5 C°'ye karşın -49,6±6,8 C° p<0,001), minimum ısıya ulaşma süresi anlamlı derecede uzun (182,1±35,7 sn'ye karşın 148,8±27,4 sn p=0,001), soğuma süresi anlamlı derecede uzun (31,6±4,5 sn'ye karşın 26,5±3,7), soğuma derecesi anlamlı derecede yüksek (-21,4±2,7 C°'ye karşın -26,5±4,8C°p<0,001), ısınma süresi anlamı oranda kısa (24,2±4,0 sn' ye karşın 48,7±22,8 p<0,001), eşik ısıya ulaşma süresi anlamlı derecede uzun (90,5±45,1 sn'ye karşın 70,3±41,5 sn p=0,02) tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen 102 hastanın 33'ünde (%32,4) geç rekürrens saptandı. Isı parametreleri geç rekürrens ile ilişkisi açısından incelendi. Minimum

ısı, minimum ısıya ulaşma süresi, soğuma süresi, soğuma derecesi, ısınma süresi eşik ısıya ulaşma süresi ile geç rekürrens arasında anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** Kriyoablasyon ile pulmoner ven izolasyonu yapılan atriyal fibrilasyonlu hastalarda ısı-süre parametreleri akut rekonneksiyon ve işlem başarısı ile ilişkilidir. Bu parametreler akut nüksü belirlemede öngördürücü olarak kullanılabilir. Isı-süre parametreleri ile geç rekürrens ilişkili değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Kriyoablasyon, ısı parametreleri, rekonneksiyon, rekürrens, atriyal fibrilasyon.

## SUMMARY

**Background and Aims:** Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia encountered in clinical practice and it is associated with an increased risk of mortality and morbidity. The maintenance of sinus rhythm in patients with AF is associated with improved quality of life and decreased symptoms. AF catheter ablation has become an alternative to antiarrhythmic therapy for maintenance of sinus rhythm. As an alternative to the radiofrequency ablation cryoablation method has found widespread application area. Various technical parameters were studied in order to evaluate the acute procedural success of cryoablation. One of these are the thermal parameters. The aim of our study is to evaluate the acute procedural success of this method and to assess the relationship between late clinical recurrence and time-temperature parameters.

**Method:** In our study 102 patients undergoing atrial fibrillation (AF) ablation with cryoablation method between January 2011 and May 2014 were included. All data were analyzed retrospectively. Time-temperature parameters of this method were obtained by investigating the data of cryoconsole cardiac ablation system (Medtronic CryoCath LP). Nadir temperature; the minimum temperature reached during the procedure, nadir temperature time; time to reach minimum temperature, freezing time; time between the closing of the balloon cover and the beginning of slow cooling phase, freezing degree; temperature at freezing time. Warming time; time up to 20 degrees from the start, and time to reach the threshold temperature was defined as the time to reach -42 °C for superior veins and -39 °C for inferior veins. The relationship between acute reconnection and late clinical recurrence of these parameters was evaluated.

**Results:** From a total of 408 Pulmonary vein (PV), 367 vein (89%) underwent cryoablation. In the control performed thirty minute after the procedure signal was detected again in 12 veins (3.2%). These veins, which are characterized in acute reconnection in terms of thermal parameters were compared with those are not. In the group with acute recurrence, nadir temperature was found significantly higher ( $-40,5 \pm 5,5$  °C versus  $-49 \pm 6,8$  °C  $p < 0,001$ ). Time to reach maximum temperature was found significantly longer ( $182,1 \pm 35,7$  sec versus  $148,8 \pm 27,4$  sec  $p = 0,001$ ), freezing time was found significantly longer ( $31,6 \pm 4,5$  sec versus  $26,5 \pm 3,7$  sec) freezing degree was found significantly higher ( $-21,4 \pm 2,7$  °C versus  $-26,5 \pm 4,8$  °C  $P < 0,001$ ), warming time was found significantly shorter ( $24 \pm 4$  sec versus  $84,7 \pm 22,8$  sec  $p < 0,001$ ), time to reach the threshold temperature was found

significantly longer ( $90,5 \pm 45,1$  sec versus  $70,3 \pm 41,5$  sec  $p = 0,02$ ). In 33 (% 32.4) of the 102 included patients late recurrence was determined. Thermal parameters were evaluated in terms of its relationship with late recurrence . There was no significant difference between the late recurrence and nadir temperature, time to reach nadir temperature, freezing time, freezing degree, warming time and time to reach the threshold temperature.

**Conclusion:** Temperature-time parameters are associated with acute reconnection and procedure success in pulmonary vein isolation performed using cryoablation in patients with atrial fibrillation .Our study demonstrates that time-temperature parameters are not associated with late recurrence . But, it can be used as a predictors of acute relapses.

**Key Words:** Cryoablation , thermal parameters , reconnection , recurrence , atrial fibrillation

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal fibrilasyon (AF) organize olmayan, yüksek hızlı atriyal elektriksel aktivite ile karakterize supraventriküler bir aritmidir. Bu düzensiz atriyal aktiviteler “f” dalgası olarak adlandırılır ve atriyal kasılmaya neden olmaksızın düzensiz bir ventrikül cevabı oluşturur. [1] Atriyal fibrilasyon klinik pratikte karşılaşılan en yaygın aritmidir.[2] İnsidansı yaş, yapısal kalp hastalığı ve diğer komorbit hastalıklarla birlikte artmaktadır.[3] AF prevalansı genel nüfusta %1 ile %2 arasında değişir. Kalp ritim bozuklukları nedeniyle hastaneye yatışların yaklaşık üçte birinden sorumludur ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak mortaliteyi iki kat artırır. İnme için bağımsız bir risk faktörüdür ve normal popülasyona göre beş kat daha fazla inme riski ile ilişkilidir.[4] AF, artmış kalp yetmezliği riski, hastaneye yatışlarda artış ve azalmış yaşam kalitesi ile ilişkilidir.

Atriyal fibrilasyonda temel tedavi hedefleri, tromboembolinin önlenmesi, semptomların giderilmesi, hız kontrolünün sağlanması ya da ritim kontrolünün sağlanmasıdır. Başlangıçtaki tedavi kararında esas olarak kalp hızı denetimi veya kalp ritmi denetimi stratejisi temel alınır. Akut gelişen AF’lerde esas ventrikül hızını kontrol altına almaktır. Tedavi stratejisi ne olursa olsun tromboembolik olayları önleme unutulmamalıdır.

AFFIRM ve RACE çalışmalarında hastalar hız kontrolü ve ritim kontrolü kollarına randomize edilmiştir.[5, 6] Bu çalışmalarda mortalitede iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak sinüs ritmi idamesi yaşam kalitesinde artışla ve egzersiz kapasitesinde artışla ilişkilidir. Kalp yetmezliği hastalarında yapılan çalışmalarda da kardiyovasküler mortalite, kalp yetmezliğinin kötüleşmesi ve tüm nedenlere bağlı mortalitede iki grup arasında fark görülmemiştir. Sinüs ritminin sürdürülmesinin sağ kalıma etkisini gösteren bir kanıt yoktur. Farmakolojik sinüs ritminin devamlılığın sağlanmasında temel amaç semptomatik atakları azaltmaktır. Antiartimik tedavi yan etki profilini de beraberinde getirmektedir. Yapılan çalışmaların tümünde hız kontrolü bir anti aritmik ilaca karşı yapılmıştır ve sinüs ritminin sürdürülmesi bu yüzden fayda sağlamamış gibi görünüyebilir. Farmakolojik olarak sinüs ritmi idamesi sağlanabileceği gibi bu kateter ablasyonu ile de sağlanabilir.

Atriyal fibrilasyon katater ablasyonu günümüzde geniş bir hasta spekturumunda akılcı bir tedavi seçeneği olmaya başlamıştır.[7] Radyofrekans ablasyon antiaritmiklerle karşılaştırıldığında sinüs ritminde kalmayı daha fazla sağlamaktadır.[8] Paroksizmal AF’de

ritim kontrolünü araştıran çalışmaların metaanalizinde sinüs ritmini sağlamada ve korumada ablasyonun antiaritmiklere üstün olduğunu göstermiştir.[9] AF kateter ablasyonu son 15 yılda geniş bir uygulama alanı bulacak şekilde ilerleme göstermiştir. Bu ilerleme AF başlatıcı ve sürdürücü mekanizmaların anlaşılmasıyla paralel olarak gelişmiştir. Haissaguerre ve arkadaşları tarafından pulmoner venlerden (PV) kaynaklanan tetiklenmiş aktiviteilerin AF'yi başlattığı gösterilmiş ve PV'lerin radyofrekans (RF) ablasyon yöntemiyle izolasyonu sonucu hastaların %70'inde sinüs ritmi idamesi sağlanmıştır.[10] RF ablasyon ile AF nin tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğinin kanıtlanması ile kullanımı yaygınlaşmış ancak beraberinde tromboemboli, pulmoner ven stenozu, atriyo-özofajiyal fistül, tamponad, frenik sinir yaralanması ve ölüm gibi bazı komplikasyonları nadirde olsa ortaya çıkmıştır.[11] Halen RF enerji ablasyon için kullanılan en yaygın enerji kaynağıdır. Ancak bahsedilen komplikasyonlar ilişkili olması başka enerji kaynakları arayışını getirmiştir ki; bunlar kriyotermal enerji, lazer ve ultrason enerjisini içerir.

İlk kez Harrison ve arkadaşları tarafından yapılan hayvan deneyleri sonrası kriyotermal enerji kullanılmaya başlanmış ve supraventriküler aritmiler üzerine etkinliği ve güvenilirliği çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır.[12, 13] Geçmiş klinik ve prelinik çalışmalar kriyobalon ablasyonun AF tedavisinde RF ablasyonuna efektif ve güvenilir bir alternatif olduğunu göstermiştir. RF ablasyon ile karşılaştırıldığında benzer başarı oranları ile yaklaşık hastaların %70'inde sinüs ritmi süreğenliğinin sağlandığı gösterilmiştir.[14] Cihaz tek uygulamada hedef ven üzerinde dairesel bir lezyon oluşturacak şekilde dizayn edilmiştir. Ancak kriyoablasyon son derece balon doku temasında ya da PV tam okluzyonuna bağımlıdır çünkü doku ve balon arasındaki rezidü kan akımı lezyon formasyonunda bozulmaya yol açar. PV okluzyonunu değerlendirmek için farklı teknikler önerilmiştir.[15] En basit ve yaygın kullanılanı anjiyografik olarak değerlendirmedir. Ancak dondurma sırasında bu yöntem kullanılamaz ve ablasyonun başlangıcından sonra da dislokasyon olabileceği bilinmektedir. İşlem sırasında işlem başarısını değerlendirilebileceğini gösteren yayınlarda ısı parametreleri üzerinde durulmuştur. Kriyobalon ablasyon sırasında bu parametreler iç balon proksimal kısmına yerleştirilmiş ısı teli vasıtası ile sürekli olarak ölçülür. Çalışmalarda bu parametrelerin akut işlem başarısı ön gördürücüsü olabileceği bildirilmiştir.[16, 17] Ancak tüm parametreler net olarak tanımlanmamıştır ve bunların klinik nüks ile ilişkisi bildirilmemiştir. Bu çalışmada amaç ısı-süre parametrelerinin akut işlem başarısı ve klinik nüks ile ilişkisini belirlemektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON**

Atriyal fibrilasyon (AF), elektrokardiyogramda (EKG) düzensiz ve düşük amplitüdü atriyal aktiviteyle karakterize bir supraventriküler aritmidir. EKG’deki bu düzensiz atriyal aktiviteler, “f” dalgaları olarak adlandırılır. Hızları 300-600 atım/dk. arasında değişen f dalgaları atriyal kasılmaya neden olmaz ve atrioventriküler (AV) düğümün geçirgenliğine bağlı olarak düzensiz bir ventrikül cevabı oluşur. Ventrikül hızı herhangi bir medikal tedavi almayan ve AV düğüm işlevi normal olan bireylerde 100-160 atım/dk. ’dır. Ventrikül hızının çok yüksek olduğu durumlarda düzensiz ritim tespit edilemeyebilir. Tamamen pacemaker ritminde olan ya da üçüncü derece AV blok olan hastalarda da düzenli QRS kompleksleri izlenir.[18]

Atriyal fibrilasyon ilk kez 1909’da elektrokardiyografik olarak tanımlandığından bu yana klinik pratikte karşılaşılan en yaygın aritmi olmuştur.[2, 19] Kalp ritim bozuklukları nedeniyle hastaneye yatışların yaklaşık üçte birinden sorumludur ve sinüs ritmindeki bireylere göre mortalite ve morbiditeyi belirgin olarak arttırmaktadır.

#### **2.1.1. Epidemiyoloji**

Atriyal fibrilasyon en sık görülen ve sıklığı yaşla birlikte artan aritmidir.[2] Atriyal fibrilasyonu hastaların yaklaşık %1’i 60 yaşın altında, % 12 kadarı 75-84 yaş arasında, üçte birinden fazlası 80 yaşın üzerindedir.[20] Yapılan çalışmalarda 55 yaşın altında AF prevalansının %0,1, 60 yaşın üstünde %4, 80 yaşın üstünde %9’ a kadar çıktığı gösterilmiştir. [21, 22] Erkek kadın oranı Framingham çalışmasında 1,7 olarak tespit edilmiştir. Tüm yaşlarda AF prevalansı erkeklerde kadınlardan daha yüksek olmasına rağmen atriyal fibrilasyonlu kadınlar sayısal olarak daha fazladır.[23]

Atriyal fibrilasyon insidansı yaş, yapısal kalp hastalığı ve diğer komorbid hastalıklarla birlikte artmaktadır.[3] Amerika’da yapılan bir çalışmada, 1980 yılında yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş insidans her 1000 hasta yılında 3,04 iken 2000 yılında 3,68’ e çıkmıştır. Bu sonuçlar 20 yılda AF insidansında %12,6 artış olduğunu göstermektedir.[24] Atriyal fibrilasyon insidansındaki bu artış göz önüne alındığında 2050 yılında AF hasta sayısının 3 kat artacağı ve 15,9 milyon olacağı tahmin edilmektedir.[21, 24] Toplumda beklenen yaşam

süresindeki artış, AF ile ilişkili hastalıkların insidansındaki artış, sağ kalımda iyileşme, AF insidansı ve prevelansındaki artışın başlıca nedenleridir.

Ülkemizde yapılan TEKHARF (Türk Halkının Kalp Sağlığı) çalışmasında genel AF prevelansı %1,25 tespit edilmiştir. Bu oran 70 yaş üstünde %2,49 saptanmıştır. Türkiye’ de AF’li hastaların yaş ortalaması 67, kadın erkek oranı 1,69 olarak bulunmuştur.[25]

### **2.1.2. Mortalite ve Morbidite**

Yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda AF, yaş, kardiyovasküler hastalık ve kardiyovasküler risklere göre uyarlanmış mortalitede bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir.[20, 26] Atriyal fibrilasyonda diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalite iki kat artmıştır.[27] Kalp yetersizliği hastalarında yapılan çalışmada AF varlığı mortalite açısından güçlü bir risk faktörü olarak bildirilmiştir.[28]

Atriyal fibrilasyon inme için bağımsız bir risk faktörüdür ve normal popülasyona göre beş kat daha fazla inme riski ile ilişkilidir.[4, 29] AF yılda yaklaşık 75000 inme vakasının nedenidir ve tüm inmelerin %15’inden direkt sorumludur. İskemik inmelerin yaklaşık altıda biri AF ile birlikte ve büyük kısmından sol atriyal appendiksten kaynaklanan trombus embolizasyonu sorumludur.[30] Paroksizmal ve persistent AF’li hastalarda benzer inme oranları tespit edilmiştir.[31]

Atriyal fibrilasyon varlığı üç kat daha fazla konjestif kalp yetmezliği gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. [32] Kalp yetmezliği AF gelişmesinde katkıda bulunmakta, AF’de kalp yetmezliğini kötüleştirir. AF en çok hastaneye yatışla sonuçlanan aritmidir. AF nedeni hastaneye yatışların dünya genelinde son yirmi yılda üç kat arttığı bildirilmiştir.[33]

Yaşam kalitesinde semptomatik AF’li hastalarda önemli bir azalma olduğu saptanmıştır.[34] AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management) ve RACE (Results From The Rate Control Versus Electrical Cardioversion) çalışmalarında tedavi stratejisinde hız kontrolü ya da ritim kontrolünün seçilmesinin yaşam kalitesi üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir.[35, 36] Ancak semptomla başvuran AF’li hastalarda ritim kontrolünün sinüs ritmi kalıcı olması durumunda yaşam kalitesine faydası olabilir.[37]



## 2.2. ATRİYAL FİBRİLASYON MEKANİZMASI

Atriyal dokuda meydana gelen yapısal ve elektrofizyolojik anormalliklerin oluşturduğu impulslar sonucu AF oluşur. AF oluşumundaki karmaşık ve iç içe geçmiş patofizyolojik mekanizmalar tam anlamıyla anlaşılammıştır.

### 2.2.1. Patofizyoloji

Atriyal yapının herhangi bir nedenle bozulması AF için yatkınlık oluşturur.[38] Altta yatan kalp kapak hastalığı, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati, hipertansiyon gibi durumlar; sol atriyal basınç artışı, duvar geriliminde artış ve atriyal dilatasyona neden olur ve fibrozis, inflamasyon, hipertrofi süreci başlar. Hayvan deneyleri ve insan çalışmalarında AF’de temel değişiklik intersisyonel fibrozis olduğu gösterilmiştir.[39] Hayvan çalışmalarında uzun süreli AF sonrası her iki atriyumda dilatasyon, atriyal fibriller arasında organizasyon bozukluğu, glikojen birikimi, inflamasyon ve apoptozis düşündürülen bulgular saptanmıştır.[40, 41] Bu değişiklikler AF oluşumunda rol aldığı gibi AF’ nin sürdürülmesi ve kronikleşmesine de neden olur. AF’ ye neden olan yapısal kalp hastalıklarının tümü ve atriyal genişlemede atriyal miyokartta benzer değişikliklere neden olabilir. Genişlemiş ve bozulmuş atriyal yapı AF’ deki anormal elektrofizyolojik değişikliklere zemin hazırlamaktadır.

AF gelişmesinde renin anjiyotensin aldestron sisteminin önemli bir yeri vardır. Renin anjiyotensin aldesteron sisteminin inhibisyonunun AF başlaması ya da sürekliliğini; atriyal duvar geriliminde azalma, atriyal yeniden şekillenmenin önlenmesi, nörohümorale yolların inhibisyonu gibi birkaç mekanizma üzerinden önlediği düşünülmektedir.[42] Lone AF’ li hastalarda atriyal dokuda inflamasyonu gösteren histolojik değişiklikler tespit edilmiştir.[43] Yapılan prospektif bir çalışmada yüksek C-reaktif protein düzeyleri ile AF gelişimi arasında bağımsız bir ilişki saptanmıştır.[44] Ayrıca C-reaktif protein yüksekliği, kronikleşme, kardiyoversiyon başarısızlığı ve rekürrens arasında ilişki bulunmuştur.[45]

## 2.2.2. Elektrofizyolojik Değişiklikler

AF başlaması ve sürdürülmesi için tetikleyici ve anatomik substrata ihtiyaç vardır. AF mekanizmasını açıklamak için çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Kabul gören mekanizmalardan biri; AF sürdürülmesinde çoğul yeniden giriş dalgacıklarının rolü olduğudur. Dalgacıkların çarpışması yeniden uyarılmaya ve yeniden uyarılan çoklu dalgacıklara neden olur.[46, 47] AF'nin muhtemel yüksek hızlı fokal uyarı çıkaran bir odaktan tetiklendiği gösterilmiştir. Hızlı uyarı oluşturan odak atriyal substrat kapsamında çoklu yeniden giriş dalgacıklarını uyarır.[48, 49] Kısa, yavaş iletim ve refraktörlüğün kısalığı kısa dalga boyu ile sonuçlanır. Köpek modellerinde dalga boyunun kısalığı AF indüklenebilirliğinin güçlü bir ön gördürücüsü olarak bulunmuştur.[50] Dalga boyunun büyüklüğü oluşan çoklu dalgacıkların sayısını ve atriyum miyokardına doğru ilerleyebilirliğini belirler. Küçük dalga boyları daha çok dalgacığın oluşumunu ve artiminin sürdürülmesini sağlar. 1963' de Moe ve ark. bu teorinin uygulanabilirliğini bir bilgisayar modeli üzerinde doğrulamış ve aritminin sürekliliği için kısa refraktör dönemi olan bir atrial doku gerekliliğini vurgulamışlardır.[46] Yapılan insan çalışmalarında yüksek yoğunluklu epikardiyal haritalama kullanılarak hızlı atriyal pacing ile oluşan AF' de çoklu dalgacıklar ile uyumlu bulgular bildirilmiştir.[51] Bununla birlikte atriyal intersisyal fibrozisin AF kararsızlığı için ve atriyum içi yeniden giriş halkaları için bir substrat oluşturulduğu gösterilmiştir.[52]

AF' de refrakterlik özelliklerinin azaldığı, aksiyon potansiyelinin kısaldığı ve aksiyon potansiyelindeki platonun kaybolduğu gösterilmiştir.[53] Atriyum hücrelerinde hem dışa doğru geçici akımlarda hem de L tipi kalsiyum kanallarında azalma saptanmıştır. Bu durumun aksiyon potansiyelinin kısalmasına ve platonun kaybolmasına neden olduğu düşünülmüştür.

AF' yi başlattığı gösterilen hızlı aktiviteler başlıca pulmoner venlerden kaynaklanmakla birlikte, vena kava süperiyor, Marshall ligamanı, krista terminalis, sol arka serbest duvar ve koroner sinüs bölgelerinde de odak saptanmıştır.[10, 54] Pulmoner venlerin proksimal bölümünden sol atriyuma uzanan kas girintilerinde tetikleyici odakların AF nin başlangıcında rol oynadığı bilinmektedir. Pulmoner venlere uzanan kas girintileri normal insan kalbinde bulunmaktadır. AF hastalarında artiminin başlamasındaki mekanizma artmış otomatisite, tiriger aktivite ve mikro-yeniden girişleri içermektedir. AF başlangıcındaki

sempatik sistem artışı ve parasempatik sistem baskınlığındaki ani değişiklik gibi otonomik tonusdaki değişiklikler de tanımlanmıştır.[55]

### **2.2.3. Atriyal Fibrilasyona Otonomik Etki**

Sempatik ve parasempatik sistem arasındaki denge AF'nin oluşumunda büyük bir rol oynar. Yapısal olarak normal kalbe sahip olan bazı hastalarda AF'nin başlamasından dakikalar önce vagal baskınlığı gözlenirken diğerlerinde sempatik baskınlığa doğru bir kayma olur.[56] Genellikle vagal baskınlığa bağlı AF gece ve yemeklerden sonra oluşurken adrenerjik aktivasyona bağlı AF gün içerisinde oluşur.[57] Kısa refraktör dönem tarafından sitimüle olan vagal aktivite, dalga boyunu kısaltarak yeniden giriş mekanizmasını kolaylaştırır. Bu heterojen bir etki ile refraktörlük dispersiyonun artmasının nedeni olabilir. Kısalan refraktör dönem boyunca refraktörlük dispersiyonunun artması, paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastalarda ekstra uyarı tekniği ile bazı çalışmalarda gösterilmiştir.[58] Altta yatan kalp hastalığı varlığı fizyolojik vagal tonusu azaltarak adrenerjik sistem aktivasyonuna bağlı aritmilerin oluşmasına neden olur.[59] Adrenerjik faktörlerin, otomatik ve trigger aktiviteyi içeren, mikro yeniden girişlere neden olan kısalmış aksiyon potansiyeli süresini içeren AF'nun nedeni olduğu düşünülmektedir. Bu durum tirotoksikozla, feokromatozisle ve operasyonla ilişkili AF'de önemlidir. AF temelinde hangi otonomik sistemin baskın olduğunu belirlemek tedavi seçeneklerini de etkiler.

### **2.2.4. Atriyal Fibrilasyon: Kendi Devamlılığını Sağlayan Aritmi**

Çalışmalarda AF'nin kendisinin atrium da yaptığı elektriksel değişikliklerle paroksizmal formun kronik forma ilerlemesinin nedeni olduğu görülmüştür.[60] Bir hayvan modelinde atriyal uyarılar ile AF indüklenmiş, tekrarlayan uyarılar ile AF paroksizmal formdan sürekli forma ilerlemiştir. AF hızı giderek artmış, atriyal refrakter dönem kısalmıştır. Bu değişiklikler hızlı ve tamamen geri dönüşümlüdür. İnsan çalışmalarında da kısa AF epizotlarının refrakterliği kısalttığı ve dalga boyunu kısalttığı gösterilmiştir.[61] Süreç elektriksel yeniden şekillenme şeklinde adlandırılmıştır. Bu elektriksel değişikliklerin yanında uzun süreli AF, atriyal kontraksiyonlarda bozulmaya ve atriyal dilatasyona neden olmaktadır. Uzun süreli ve hızlı atriyal aktivite olduğunda gelişen bu elektriksel değişiklikler ve yapısal değişiklikler AF'nin AF'ye yol açtığı şeklinde yorumlanmaktadır.

## **2.2.5. Atriyal Yeniden Şekillenme**

### **2.2.5.1. Elektriksel Yeniden Şekillenme**

Elektriksel yeniden şekillenme, iyon kanal ekspresyonunu ve fonksiyonunu AF'nin ilerlemesi yönünde değiştirir. Elektriksel yeniden şekillenmenin yaygın formu AF ya da diğer yüksek hızlı taşiaritmilerden kaynaklanır. Yüksek atriyal hızlarda otoprotektif mekanizmalar üzerinden Ca girişi azalmaktadır. Hızlı Ca iyon girişinin inaktivasyonu, L tipi Ca kanallarının downregülasyonu, hücre içi K iyon girişinin artması ile sonuçlanır ve azalmış aksiyon potansiyeli sürelerinde Ca iyon yüklenmesini azaltır.[62, 63] Aksiyon potansiyeli süresinin kısalması atriyal yeniden giriş rotorlarını stabilize eder, AF hassasiyeti ve süreğenliğini artırır.[64] Ek olarak Ca iyonu tutulmasındaki değişiklikler diyastolik Ca iyon salınımını ve ektopik aktiviteyi artırır. Elektriksel yeniden şekillenme, erken AF rekürrensini, progresif ilaç direncini, paroksizmal formdan persistan forma ilerlemeyi içeren farklı klinik fenomenlere katkıda bulunur.

### **2.2.5.2. Yapısal Yeniden Şekillenme**

Yapısal yeniden şekillenme özellikle fibrozis AF'nin birçok formunda önemli yer tutar.[65] Onarıcı fibrozis ölü miyositlerin yerini alırken reaktif intersisyonel fibrozis kas içciklerini ayırır, elektriksel devamlılığı bozar ve iletimi yavaşlatır.[39, 66] Fibroblastlar elektriksel olarak kardiyomiyositleri çoğaltır ve sayıları artarsa yeniden giriş ve ektopik aktivite için zemin hazırlar.[67] Fibrozis AF progresyonuna ve permanent forma ilerlemesine neden olur. Ayrıca fibrozis gelişimi potansiyel tedavi hedefi ve tedaviye cevabın prediktörü olabilir.[39, 67, 68] AF'nin kendisi yapısal yeniden şekillenmeyi destekliyor, uzun dönemde permanent formların gelişmesine pozitif katkı sağlıyor olabilir.[68]

## **2.2.6. Atriyal Fibrilasyon Nedenleri ve Risk Faktörleri**

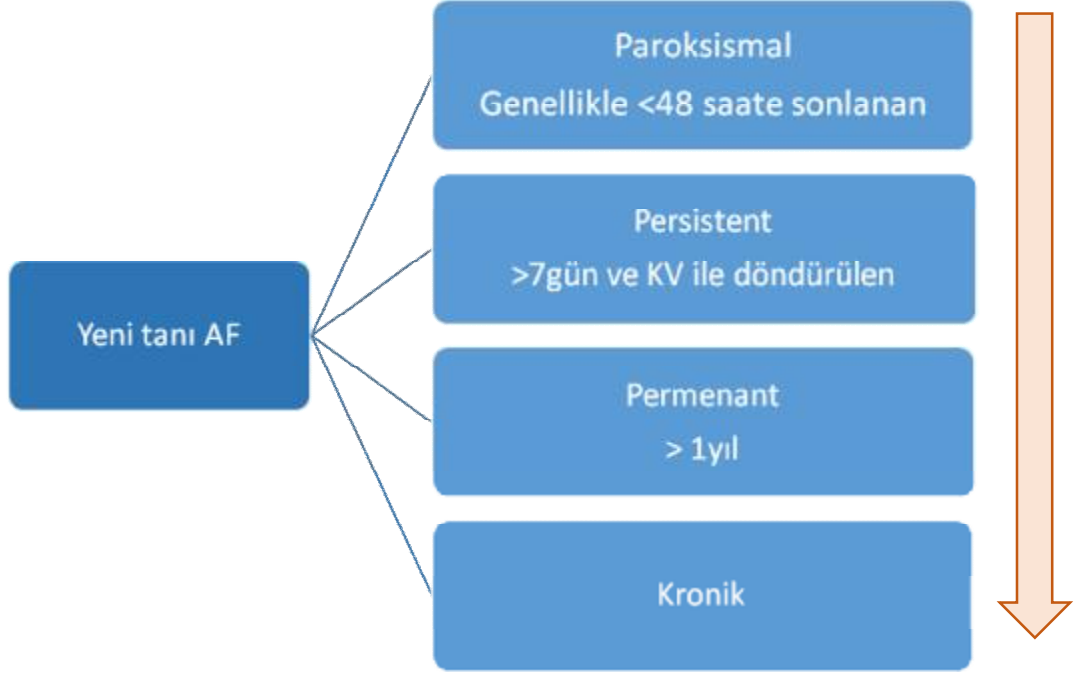
Atriyal fibrilasyon, aşırı alkol tüketimi, tirotoksikoz, kardiyak ve kardiyak dışı cerrahi, perikardit, miyokardit, miyokard enfarktüsü, pulmoner embolizm, pnomoni gibi pulmoner hastalıklara bağlı geçici olarak gelişebilir. Bu olgularda altta yatan hastalığın tedavisi AF'yi tamamen elimine eder. Obezite, uyu-apne sendromu ve metabolik sendrom vücut kitle indeksinin artmasıyla dilate olan sol atriyum sonucu gelişen AF ile ilişkilidir. Sol atriyal genişlemenin gerilemesi kilo kaybına bağlıdır.[69, 70]

Mitral kapak hastalığı, triküspit kapak hastalığı, koroner arter hastalığı kalp yetmezliği, hipertansiyon (özellikle sol ventrikül hipertrofisi varlığında) AF gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Buna ek olarak AF, hipertrofik kardiyomiyopati, dilate kardiyomiyopati ve atriyal septal defekt ile ilişkili olabilir. Diğer kardiyak nedenler infiltratif restriktif kardiyomiyopati, kardiyak tümörler ve konstriktif perikarditi içerir. Akut miyokard enfarktüsü sırasında AF gelişmesi SR ile karşılaştırıldığında kötü prognoz ile ilişkilidir.[71]

Paroksizmal atriyal fibrilasyonlu ve persistent atriyal fibrilasyonlu genç hastalarda sırasıyla yaklaşık %30-35 ve %20-25' inde belirlenebilen bir ek hastalık olmaksızın AF gelişir.[72] Her ne kadar altta yatan hastalık zamanla ortaya çıkabilse de, AF izole ya da ailesel aritmi olarak belirlenebilir.[73] AF, yaşlılarda da bir kalp hastalığı olmaksızın ortaya çıkabilir. Bunun nedeni, yaşlanmayla birlikte miyokardiyal gerilmede artış gibi atriyal yapısal değişiklikler olabilir.

### **2.3. ATRİYAL FİBRİLASYON SINIFLAMASI**

Atriyal fibrilasyon yeni tanı alan AF, paroksizmal AF, persistent AF, permanent AF olarak sınıflandırılabilir (Şekil 1). Bu sınıflandırma zaman paterni temelli tedavi planına yardımcı olmasına rağmen altta yatan patofizyolojiyi tanımlamaz.[74, 75] İlk tespit edilen AF atağı hastanın semptomlarına ve daha önce belirlenemeyen AF ataklarına bakılmaksızın ilk kez tanı alan AF olarak tanımlanır.[74, 75] AF, hasta iki ya da daha fazla aritmi atağı varsa rekürren AF olarak nitelendirilir. Rekürren AF yedi güne kadar kendiliğinden sonlanıyorsa paroksizmal AF olabilir. Eğer AF 7 günden fazla devam ediyor ve farmakolojik ya da elektriksel olarak sonlandırılıyorsa persistent AF olarak isimlendirilmiştir. AF 48 saat içinde kardiyoversiyonla sonlandırılıyorsa paroksizmal, 48 saatten sonra sonlandırılıyorsa persistent olarak tanımlanmıştır.[74, 75] Bir yıldan fazla süren ve kardiyoversiyonla sonlandırılmamış AF permanent AF olarak sınıflandırılmıştır. (Şekil 1) AF bir yıldan fazla süredir devam ediyor ancak sinüs ritmine çevrilmesi amaçlanıyorsa 'long-standing persistent' AF olarak tanımlanır.



**Şekil 1 :** Atriyal fibrilasyon sınıflaması. AF; Atriyal fibrilasyon, KV; Kardiyoversiyon

Miyokart enfarktüsü, hipertirodizim, akut pulmoner hastalık, miyokardit, perikardit gibi nedenlerle gelişen ikincil AF ayrı olarak değerlendirilmiştir. Bu durumda AF öncelikli problem değildir ve altta yatan hastalığı tedavi edince aritmi genellikle kendiliğinden sonlanır. Aksine altta yatan hastalığın tam tedavisine rağmen AF varlığında, aritmi tedavisinde genel prensipler uygulanır.

Lone AF terimi genç (60 yaşın altında) ve hipertansiyon dahil hiçbir kalp hastalığı olmayan AF'li hastalar için kullanılmıştır. Bu hastalar tromboemboli ve mortalite açısından olumlu bir sonlanım noktasına sahiptir. Non-valvüler AF terimi ise romatizmal kapak hastalığı olmayan, prostetik kapağı ya da kapak düzeltme cerrahisi olmayan hastalar için kullanılmıştır.

#### **2.4. ATRİYAL FİBRİLASYONDA TEDAVİ**

Atriyal fibrilasyon ile başvuran hastalarda tedavi yönetimi tromboembolik olaylara karşı koruma, atriyal ve ventriküler fonksiyonların iyileşmesini sağlamaya yöneliktir. AF'li hastaların tedavisi, aritmi devam ettiği zaman ya da geri döndüğü zaman gelişecek semptomlara ve prognostik faktörlere göre yönlendirilmelidir. Esas olarak AF tedavisi hız ve

ritim kontrolü olarak temel iki ana stratejiye ayrılabilir.[76] AF'nin süreğen hale gelmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkan ve en çok korkulan komplikasyonu inmeyi de içeren tromboembolik olaylardır. Bu risk uygulanan antitrombotik tedavi ile azaltılabilir.

#### **2.4.1. Atriyal Fibrilasyonda Antikoagülan Tedavi**

AF'nin protrombotik karakteristiği ve AF varlığı inme ve tromboembolizm için bağımsız bir risk faktörüdür.[77] 2012 Avrupa Kardiyoloji Derneğinin (European Society of Cardiology, ESC) AF kılavuzunda oral antikoagülan tedavi, inme için bir ya da birden fazla risk faktörü olan AF'li hastalar için önerilmektedir.[78] ESC güncel olarak AF'li hastaların inme riskini belirlemede CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc skorlama sistemini önermektedir. Bu skorlama şeması konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş >75 (iki puan), diyabet, vasküler hastalık (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı), yaş 64-75, inme (iki puan) ve cinsiyeti içermektedir. Son ESC kılavuzunda önerilen skor şeması daha önce sıklıkla kullanılan CADSD<sub>2</sub> (konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş >75, diyabet, inme - 2 puan) skor sisteminden yaşın 64 ve 75 arasında 1 puan alması, cinsiyet faktörünün ve vasküler hastalığın göz önüne alınmasıyla modifiye edilmiştir. [78] Bu skorlama sisteminin düşük riskli hastaları ve olası inme gelişecek hastaları belirlemede CHADS<sub>2</sub> skorlama sisteminin daha üstün olduğu kanıtlanmıştır.[79, 80] Artmış inme riski olan AF'li hastalarda antikoagülan kullanımı ile artmış kanama riskini belirlemede HAS-BLED skorlama sistemi yardımcı olabilir. Bu skorlama sistemi hipertansiyon, anormal böbrek/karaciğer fonksiyonu, inme, kanama öyküsü ya da kanamaya yatkınlığı olması, değişken INR değerlerinin olması, yaşlı olması ve ilaç/alkol kullanımının olması içerir.[78, 81] HAS-BLED skorlama sistemi antikoagülan tedaviyi kabul eden hastaları dışlamak için kullanılmaması, klinisyenlere düzeltilebilecek risk faktörlerini belirleme ve bilgilendirilmiş tedavi kararı almada pratik bir araç olarak kullanılması önerilmektedir.[81]

Farklı klinik çalışmalarda oral antikoagülasyonun tromboembolik olaylara karşı korumada etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Vitamin K antagonisti olarak sıklıkla oral antikoagülan (OAK) olarak kullanılan ve kumarin sentetik derivativesi olan varfarinin, inme için yüksek risk grubundaki hastalarda plesebo ve antiplatelet ajanlara karşı üstünlüğü kanıtlanmıştır.[82, 83]

Geçmişte inme için düşük riskli, genç, hipertansiyon, serebrovasküler olay öyküsü olmayan, kalp yetmezliği ve diyabeti olmayan hastalarda yalnızca aspirin ile antiplatelet tedavi uygulanmıştır.[29] Ancak güncel tedavi stratejilerinde yalnız aspirin ya da aspirinin klopidogrel ile kombinasyonu OAK tedavinin kontraendike olduğu, OAK tedaviyi reddeden ya da kontraendikasyonlardan bağımsız, kanamalar nedeniyle OAK tedaviyi tolere edemeyen hastalarda önerilmektedir.[78] Farklı çalışmalarda antiplatelet tedavinin AF'li hastalarda tromboembolizimi önlemedeki etkisi sıklıkla aspirin ve plasebo karşılaştırılarak araştırılmıştır. Hart ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta-analizde aspirin tedavisinin inme riskinde anlamlı olmayan bir azalma sağladığı ortaya konmuştur.[82] OAK tedavinin aspirin ve klopidogrel kombinasyonu ile karşılaştırıldığı büyük kapsamlı bir çalışmada OAK'nin vasküler olaylarda üstünlüğü gösterilmiştir.[84] Benzer şekilde tüm nedenlere bağlı ölüm, iskemik ve hemorajik inmede, miyokart enfarktüsü ya da vasküler ölümlerde klopidogrel ve aspirin kombinasyonunun, yalnızca aspirin kullanımına göre AF'li hastalarda bir avantajı olmadığı gösterilmiştir.[85] Güncel kanıtlar aspirin klopidogrel kombinasyonunun tek başına aspirin tedavisine göre OAK tedaviyi tolere edemeyen hastalarda iskemik inme oranlarını azalttığı göstermiştir.[86] Ancak antiplatelet tedavi, varfarin ile karşılaştırıldığında özellikle yaşlı hastalarda güvenliği kanıtlanamamıştır ve genel olarak inmeyi önlemede ikincil tedavi stratejisi olarak önerilmektedir.

Yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK) nonvalvüler AF'li hastalarda efektif antikogülasyonla inmenin önlenmesinde varfarinin yerini almaya başlamıştır. Vitamin K antagonistlerine karşın bu ilaçlar tek bir noktada koagülasyonu bloke ederler ve koagülasyon monitörizasyonuna ihtiyaç duymazlar. İki grub YOAK; faktör Xa inhibitörleri ve direk trombin inhibitörleri güncel klinik çalışmalarda denenmiştir ve etkin olarak görünmektedir.[87] YOAK'lar antikoagülasyon endikasyonu olan nonvalvüler AF'li hastaların büyük bir kısmında vitamin K antagonistlerine tercih edilebilir.[78]

#### **2.4.2. Hız ve Ritim Kontrolü**

Son zamanlara kadar ritim ve hız kontrolünü karşılaştıran randomize klinik çalışmalar tasarlanmamıştır. Sırasıyla 4060 ve 522 hastayı içeren iki büyük çalışmada, AFFIRM ve RACE çalışmaları, hastalar antiaritmik ilaç kullanarak ritim kontrolü ve atriyoventriküler(AV) nod ablasyonu ya da AV nodu yavaşlatıcı ilaç tedavisi ile hız kontrolü kollarına randomize edilmiştir.[5, 6] Bu çalışmalarda mortalitede iki grup arasında anlamlı bir



fark elde edilmemiştir. Daha küçük çalışmalar olan PIAF, STAF, HOT CAFE çalışmalarında da ritim ve hız kontrolü arasında farklı sonuçlar bulunmamıştır.[88-90] Bununla beraber semptomatik hastalarda sinüs ritminin devamı egzersiz kapasitesinde artmaya ve yaşam kalitesi ölçümlerinde artışa neden oluyor gibi görünmektedir. AFFIRM ve RACE çalışmalarında ortalama yaş sırasıyla 70 ve 68'dir ve sonuçların daha genç hastalarda da uygulanabilirliği belirsizdir. Bir diğer nokta her iki çalışmada da sinüs ritminin devamını sağlamada düşük etkili antiaritmik ilaç kullanılmasıdır. AFFIRM ve RACE çalışmalarında sırasıyla ritim kontrolü grubunda takip süresince sırasıyla %63 ve %49 ritim kontrolü sağlanmıştır. Daha etkin bir ritim kontrolünün, farklı sonuçlar doğuracağı da belirsizdir.

#### **2.4.2.1. Hız kontrolü**

Akut gelişen AF'lerde, hastalar semptomatik ya da hemodinamik olarak stabil değilse ventrikül hızı kontrolü önemli hale gelmektedir. Permenent AF'de de hız kontrolü yaşam kalitesini iyileştirmek, semptomları düzeltmek ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu önlemek için gereklidir. Genel olarak hedef kalp atım hızları istirahatte 80 atım/dk.'nın altında, hafif egzersizde 115 atım/dk.'nın altında olacak şekilde hedeflenmelidir.[78] Hız kontrolü için AV nodal geçişi yavaşlatan farmakolojik ajanlar ya da pacemaker implantasyonu ve AV nod ablasyonu ile sağlanabilir.

Farmakolojik tedavi digoxin, beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri ve nadiren amiodaron ve sotalolol içerir. Kalp yetmezliği olmayan AF'li hastalarda hız kontrolü amaçlı sıklıkla  $\beta$ -blokörler, Ca kanal blokörlerinden verapamil ve diltiazem kullanılır. Ca kanal blokörlerinin ve  $\beta$ -blokörlerin kontrendike olduğu akut dekompanse kalp yetmezliğinde digoxin ve hatta antiaritmik olarak kullanılan amiodaron kalp hızı kontrolünde kullanılmalıdır.[78, 91] Digoxin istirahat halinde kalp hızı kontrolünü sağlar ancak bunu egzersiz esnasında sürdüremez. Bu yüzden düşük egzersiz kapasiteli hastalarda tercih edilmesi önerilmektedir. Amiodaron kullanımı efektif bir hız kontrolü sağlasa da uzun süreli tedavide özellikle permenent AF'li hastalarda olası yan etkilerinden dolayı tercih edilmemelidir. Monoterapi ile yeterli hız kontrolünün sağlanamadığı durumlarda digoxin ile Ca kanal blokörü ya da  $\beta$ -blokör kombinasyonu düşünülebilir. Kalp yetmezliği hastalarında özellikle digoxin ve  $\beta$ -blokör kombinasyonu öncelikli kullanılmalıdır. Yeterli hız kontrolüne AFFIRM çalışmasında %70 hastada  $\beta$ -blokör ve digoxin kombinasyonu ile sağlanmıştır.[92]

AF'nin akut hız kontrolü tedavisinde hızlı kontrol gerekiyor ya da oral tedavi mümkün değilse ve kalp yetmezliği ya da aksesuar yol yoksa intravenöz  $\beta$ -blokörler (metoprolol, esmolol, propnalolol), diltiazem ve verapamil ilk tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Stabil olmayan ve kabul edilebilir kalp hızlarında olmayan, dekompanse kalp yetmezliği ya da enfeksiyon gibi kardiyak olmayan durumlardaki hastalarda intravenöz amidaron ilk olarak tercih edilebilir. Böylelikle iyi bir hemodinamik tolerasyonla istenilen düzeyde kalp hızı kontrolü sağlanabilir.[78] Pre-eksitasyon sendromu ve AF birlikteliği bulunan hastalarda AV nodu yavaşlatıcı ajanlar paradoksik olarak kalp hızının artmasına neden olur. Bu hastalarda doğrudan kardiyoversiyon genellikle endikedir. Stabil hastalarda ise intravenöz amidaron tek tedavi seçeneğidir.[78]

Birkaç çalışmada sıkı hız kontrolü (istirahatte <80 atım/dk. ve orta derecede egzersizde <110 atım/dk.) ya da sıkı olmayan hız kontrolünün (istirahatte <110 atım/dk.) tercih edilip edilmeyeceği kanıtlanmaya çalışılmıştır. Çalışmaların sonucunda her iki tedavi stratejisi arasında tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler ölümler, kalp yetmezliği semptomları, kardiyovasküler nedenli hastaneye yatışlar, kanama, yaşam kalitesi, AF semptomlarının kontrolü açısından bir fark bulunamamıştır.[93-95] Sıkı hız kontrolü sadece sıkı olmayan hız kontrolüne rağmen aritmiye bağlı semptomları devam eden hastalarda önerilir.

Hız kontrolü hedefleyen medikal tedaviye refrakter hastalarda AV nod radyofrekans ablasyonu ve pace maker implantasyonu semptomatik rahatlama ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlayabilir.[96, 97] Prosedürün bir sonucu olarak pacemaker bağımlılığı olduğundan yalnızca seçilmiş hasta gruplarında düşünülmelidir. AF'li hastalarda kardiyak senkronizasyon tedavisin faydalı olduğuna dair yeni kanıtlar vardır. PAVE çalışmasında AV nod ablasyonu yapılan hastalar sağ ventrikül uyaran ve biventriküler uyaran pacemaker kollarına ayrılmıştır. Biventriküler pacemaker kolunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) korunurken sağ ventrikül pacemaker kolunda EF'de hafif bir düşüş izlenmiştir.[98] Paroksizmal AF'li hastalarda DDDR pacemaker, semptomların azalması, egzersiz kapasitesinde artma açısından VVIR pacemakera göre daha üstündür. VVIR pacemaker permanent AF'li hastalar için yeterli olmaktadır. Bu noktada uygun kardiyak implant seçimi AF tipine, eşlik eden kardiyovasküler hastalığa, EF'ye göre belirlenmelidir.

Küçük ve ilk çalışmalar atriyoventriküler nodal iletim özelliklerinin kateter bazlı radyofrekans modifikasyonunun ventrikül hızını ve AF ile ilgili semptomları azaltabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte, işlem için hiçbir sonlanım noktası tanımlanmamıştır ve atriyoventriküler düğüm ablasyonu ve kalp pili implantasyonu üstün gibi görünmektedir. Dolayısıyla, kalıcı pacemaker yerleştirilmesini içermeyen atriyoventriküler düğüm modifikasyonu seyrek olarak kullanılmaktadır.[78]

#### **2.4.2.2. Ritim Kontrolü**

Hız kontrolü stratejilerini destekleyen veriler artmasına rağmen büyük bir semptomatik AF'li hasta grubu da sinüs ritminin devamından fayda görebilir. Ritim kontrolü için AF'nin sinüs ritmine çevrilmesinde elektriksel ya da farmakolojik kardiyoversiyon yöntemlerinden biri kullanılmalıdır. Ancak tüm kardiyoversiyon girişimleri başarılı değildir. Bir yılın sonunda kardiyoversiyon uygulanan hastaların yaklaşık %50'si tekrar AF'ye dönmektedir.[99]

Antiaritmik ilaçların kardiyoversiyon etkisinin büyük oranda aritmi süresine bağlı olduğu bilinmektedir. Yeni gelişen AF ile başvuran hastalarda ilk 48 saat içinde farmakolojik kardiyoversiyon öncelikli stratejidir. Oysa uzamış sürelerde elektriksel kardiyoversiyon standart prosedürdür. Kardiyoversiyon altta yatan tirotoksikoz, enfeksiyon, elektrolit anormallikleri gibi durumların tedavisine kadar standart olarak denenmez. Kalp hastalığı olmayan genç hastalarda aşırı alkol tüketimi sonrası gelişen AF'de genellikle sinüs ritmi kendiliğinden sağlanacağından dolayı kardiyoversiyon gerekmez.

#### **2.4.3. Kardiyoversiyonda Antikoagülasyon**

Kardiyoversiyon %1-2 oranından tromboembolik olaylarla ilişkilidir.[100] Elektriksel ya da farmakolojik kardiyoversiyon arasında tromboembolik olaylar açısından bir fark olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Bu risk uygun antikoagulan strateji ile azaltılabilir. Yalnızca AF'de geçen süre 48 saatten az ise güvenli olarak antikoagulan uygulanmadan kardiyoversiyon uygulanabilir.[100] AF uzun dönem için bulunuyorsa en az 4 hafta uygun antikoagulan tedavi sonrası kardiyoversiyon planlanmalıdır. Kardiyoversiyon sonrası, yeni trombüs formasyonuna neden olan atriyal kontraktilitenin azalması haftalar boyunca devam edebileceğinden dolayı antikoagulan tedaviye devam edilmelidir.[101] AFFIRM ve RACE çalışmalarının dataları göstermektedir ki; ritim kontrol kolunda antikoagulan tedaviye devam edilmemesi artmış

inme ile ilişkilidir.[5, 6] Yalnızca CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru 0 olan hastalarda antikoagülan tedavi kesilebilir. 48 saatin üzerindeki AF'li hastalarda uzamış antikoagülasyonu önlemek için transözofajiyal ekokardiyografi (TÖE) kullanılabilir. Eğer sol atriyum ya da sol atriyal apendikte trombus gözlenmezse tromboemboli riski minimaldir. ACUTE çalışmasında TOE kılavuzluğunda erken kardiyoversiyon ve 4 hafta varfarin ile konvansiyonel tedavi karşılaştırılmıştır.[102] Sonuçlar göstermiştir ki; inme için birleşik sonlanım noktasında, geçici iskemik atakta ya da periferik embolizmde her iki grupta da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ek olarak kanama komplikasyonları TOE grubunda daha az olarak tespit edilmiştir.

#### **2.4.4. Farmakolojik Kardiyoversiyon**

Genellikle sınıf 1C (flekainid ve propafenon) ve sınıf 3 (amiodarone, ibutilide, dofetilide) antiaritmik ilaçların başarı oranı 48 saati geçmemiş AF'li hastalarda %60-80'dir. [103] Ayrıca atriyal selektif ajan olan vernekanant da kullanılabilir. Şekil 2'de antiaritmik ajanlar Vaughan-Williams sınıflamasına göre gösterilmiştir. Flekainid için kardiyoversiyon başarı oranı intravenöz kullanımda %59-%93, oral kullanımda %56-%81'dir. Genellikle kardiyoversiyon ilk saat içinde gerçekleşir. Propofenon için başarı oranı intravenöz kullanımda %42-%88, oral kullanımda %50-%81'dir.[104] Bu ilaçlar akut AF'de ilk tercih olarak kullanılmalıdır. Amiodaron AF'nin sonlandırılmasında etkindir ancak yavaş etki etmesi en önemli dezavantajdır.

Farmakolojik kardiyoversiyon riski, kullanılan antiaritmik ilaçların proaritmik etkileri ile ilişkilidir. Farmakolojik kardiyoversiyon hemodinamik olarak stabil olamayan, elektrolit bozukluğu olan ya da elektrokardiyografik olarak miyokardiyal iskemisi olan hastalarda uygulanmamalıdır. Özellikle akut miyokard enfarktüsü sonrası AF gelişen hastalarda amiodaron ya da elektriksel kardiyoversiyon arasında seçim yapılmalıdır. CAST çalışmasının sonuçlarına göre, flekainid ve propofenondan negatif inotropik etkilerinden ve muhtemel proaritmik etkilerinden dolayı bu hasta gruplarında kaçınılması önerilmektedir.[105]

<b>Vaughan-Williams Sınıflaması</b>	
<b>Sınıf 1</b>	
Hücre membranındaki sodyum kanal bloke ederek etki eder. Faz 'da yükselişini yavaşlatır ya da faz 4'ü deprese eder. APS değişikliği üzerine etki eder.	
<b>1A</b> (↑APS): disopiramid, kinidin, prokainamid, ajmalin	
<b>1B</b> (↓APS): lidokain, meksiletin, tokainid, morisizin	
<b>1C</b> (APS etkilemez): flekainid, propafenon	
<b>Sınıf 2</b>	
Beta-sempatik blokörler. Faz 4 oranını deprese eder. Sinüs ve AV nodu etkiler	
<b>Sınıf 3</b>	
K iyon kanal blokerleri.	
↑APS: amiodaron, dronedaron, vernakalant,	
sotalol, dofetilid , ibutilid	
<b>Sınıf 4</b>	
Kalsiyum kanal antagonistleri. Faz 2 ve faz 3'ü deprese ederler	
diltiazem, verapamil, adenozin	

**Şekil2:** Antiaritmik ilaçların sınıflaması. APS; Aksiyon potansiyeli süresi

“Hap Cepte” yaklaşımı semptomatik paroksizmal AF’li hastalarda uygun bir tedavi yaklaşımı olabilir. Albani ve arkadaşları nadir ve iyi tolere edilen atakları olan hastalarda sınıf 1C antiaritmik ajanlar olan propafenon ve flekainid ile dışarda tedavinin güvenilirliğini

araştırmışlardır.[106] Kendi oral yoldan tedavi dozunu alan hastaların çoğunda AF sonlanmıştır. Bu yaklaşımla aylık acil servis başvuruları ve hastaneye yatışlar anlamlı oranda azalmıştır.

#### **2.4.5. Elektriksel Kardiyoversiyon**

Elektriksel kardiyoversiyon başarı oranı yaklaşık %70-90 olarak bildirilmiştir.[107] Kardiyoversiyon, elektrotların anteroposterior ya da anterolateral yerleştirilmesiyle bifazik, senkronize edilmiş cihazlarla uygulanabilir.[1] Kardiyoversiyon başarısızlığında, kardiyoversiyon tekrarı öncesinde verilen amiodaron, sotalol ya da flekainid gibi antiaritmik tedavi, sinüs ritmi sağlama olasılığını artırır. [108, 109]

#### **2.4.6. Sinüs Ritminin Sürdürülmesi**

Şu ana kadar sinüs ritminin sürdürülmesinin sağkalıma etkisini gösteren bir kanıt yoktur. [5, 6] Farmakolojik sinüs ritmi devamlılığının sağlanmasında ana amaç semptomatik epizotları azaltmaktır. AF yükünün azaltılması yaşam kalitesinin artmasına yolaçabilir. Antiaritmik tedaviye başlama kararı AF yükünü temel almalıdır. Asemptomatik nadir atakları olan hastalarda antiaritmik ilaçların endikasyonu yoktur.

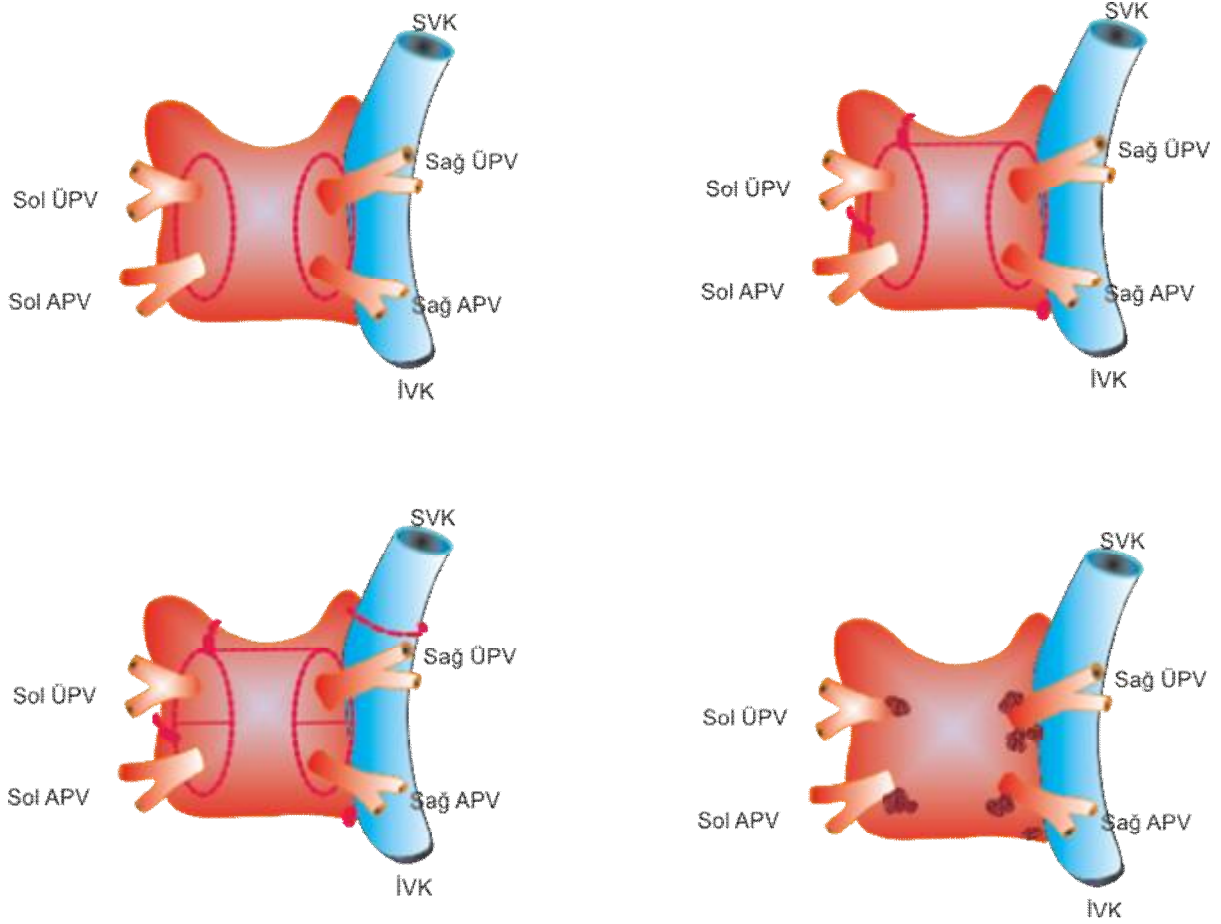
Bir çok oral antiaritmik ilacın sinüs ritminin idamesinde plaseboya karşı üstünlüğü kanıtlanmıştır. Anderson ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında flekainitin, rekürrens ortanca zamanında uzama sağladığı (15'e karşı 3 gün,  $p<0.001$ ) ve bir sonraki atak arası süreyi plasebo ile karşılaştırıldığında 6 günden 27 güne uzattığı ( $p<0.001$ ) kanıtlanmıştır.[110] Propofenonun ilaca dirençli ya da kronik AF kardiyoversiyonu sonucu sinüs ritminin devamlılığını sağlamasında hastaların %40'ında etkindir. [111] Dranodaron farmakolojik olarak amiodarona benzer ancak yan etki profili daha azdır. PALLAS çalışmasının bir sonucu olarak Avrupa İlaç Birliği permanent AF'li hastaların özellikle önemli bir kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kullanılmayacağını belirtmiştir. İlacın yalnızca paroksizmal ya da persistent AF'li hastalarda kardiyoversiyon sonrasında, önemli bir kalp yetmezliği olmaması durumunda kullanılması önerilmektedir. [112] Amiodaron paroksizmal ve kronik AF'li hastaların %53-97'sinde sinüs ritminin sürdürülmesinde efektiftir ve özellikle diğer ilaçlara refrakterlik durumunda etkin tedavi seçeneği sağlar.[113, 114] Sınıf 1 antiaritmik ilaçların aksine amiodaron özellikle akut miyokart enfarktüsü sonrası ya da sol

ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda daha az proaritmik riske sahiptir ve uzun dönem kullanımı için güvenlidir.[115] Ancak uzun süre amiodaron kullanımının rölaf olarak kalp dışı, özellikle hipotiroidizm ya da hipertirodizm, korneal birikim, periferik nöropati, karaciğer enzimlerinde artış ve pulmoner fibrozis gibi yan etkilerinin farkında olmak önemlidir.[116]

## **2.5. ATRİYAL FİBİRİLASYON KATATER ABLASYONU**

Atriyal fibrilasyon katater ablasyonu günümüzde geniş bir hasta spektrumunda realistik bir tedavi seçeneğidir.[7] Son on yolda katater ablasyonu deneysel bir prosedürden geleneksel antriaritmik tedaviye alternatif bir tedavi yöntemi haline gelmiştir.[117] En az bir antiaritmik tedaviye rağmen semptomatik paroksizmal AF'li hastalarda, birden fazla antiaritmik tedaviye ya da elektriksel kardiyoversiyona rağmen semptomatik persistent AF'li hastalarda AF'nin kateter ablasyonu düşünülebilir.

İlk kez Haissaguerre ve arkadaşları tarafından pulmoner venlerden (PV) kaynaklanan tetiklenmiş aktivitelerin AF'yi başlattığı gösterilmiş ve PV'lerin radyofrekans (RF) ablasyon yöntemiyle izolasyonu sonucu hastaların %60-80'ninde sinüs ritmi idamesi sağlanmıştır.[10] O tarihten bu yana PV ostiumlarının sirküler ablasyonu ile atriyum ve PV'ler arasındaki elektriksel bağlantının kesilmesi AF'nin kateter ablasyonu için temel olmuştur. Ablasyon noktasal radyofrekans lezyonların her bir PV ostiumlarını çevrelemesinden oluşur (Şekil 3). Ancak araştırmalar AF tetikleyici potansiyellerin sol atriyum ve sağ atriyumda farklı bölgelerden kaynaklanabileceğini ve seçilmiş hastalarda ablasyon prosedürünün lineer sol atriyum ablasyonunu, mitral istmus ablasyonunu içerebileceğini göstermiştir. Bir çok merkezde irigasyonlu radyofrekans ablasyon kateteri kullanılarak lezyonlar oluşturulur.[118] Kriyoenerji ve lazer enerji balon kateterler ile radyofrekans enerjiye alternatif olarak kullanılmaktadır. Pulmoner venlerin anatomik varyasyonu bu tip kateterler için önemli bir engel oluşturmaktadır.



**Şekil 3:** Yaygın olarak uygulanan AF ablasyon lezyonlarının şematik görünümü. (a) Sağ ve sol PV'ler etrafında dairesel şekilde oluşturulan ablasyon lezyonları. Bu ablasyonun birincil sonlanım noktası PV kas yapısının elektriksel izolasyonun sağlanmasıdır. (b) Lineer ablasyon lezyonlarının en yaygın kısmı. Bu, sağ ve/veya sol PV'leri çevreleyen lezyonlarla bağlantılı "çatı çizgisini"; mitral kapak ve sol alt PV seviyesinde sol PV'leri çevreleyen lezyonlarla bağlantılı "mitral istmus" çizgisini ve çatı çizgisi ya da mitral anulus ön kısmına doğru lezyonlarla bağlantılı bir ön doğrusal çizgiyi içerir. Bir lineer hat gösterildiği gibi kavortiriküppit istmusda oluşturulur. Bu lezyon genellikle kava-tiriküspit istmus bağımlı atriyal flutterı klinik ya da elektrofizyolojik olarak belgelenmiş hastalarda yapılır. (c) (b) ile benzerdir. Ancak süperiyör ve inferiyör PV'ler arasında 8 figürü oluşturan ek lezyonu gösterir. Bunun yanı sıra posteriyör inferior hat ile sol atrium posteriyör duvarının elektriksel izolasyonu sağlanır. Süperiyör vena kava (SVK) yönelik dairesel lezyon elektriksel izolasyonu göstermektedir. SVK izolasyonu yalnızca fokal aktivite saptanması durumunda uygulanır. Bazı operatörler ampirik olarak SVK lezyonunu uygularlar. (d) Kompleks fraksiyone EGM'lerin gösterdiği en yaygın uygulanan ablasyon bölgeleri.

PV izolasyonu PV'ler içine yerleştirilen ve giriş blokalrı gösteren bir multipolar haritalama kateteri ile konfirme edilir. Ek olarak izolasyon PV içindeki pacing ile giriş ve çıkış blokalrı dökümente edilerek doğrulanır. Ablasyon hattındaki rezidüel boşluklar haritalama kateterinin



ucundan yapılan pacindg ile hızlı biçimde tespit edilebilir ve tekrar verilen RF deşarjları ile PV izolasyonu ve iletim bloğu sağlanır. Bu yaklaşım “pace et ve ablasyon uygula” olarak önerilmektedir. [119]

Proseddür floroskopi eşliğinde, tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile entegrasyona da izin veren üç boyutlu elektroanatomik haritalama sistemi ile uygulanır. Ablasyon işlemi merkezin tercihine ya da hastanın koşullarına göre ister derin sedasyon isterse genel anestezi altında yapılabilir. AF’li hastalarda eğer varfarin ile antikogüle edilmemişse, ablasyon öncesi transözefagiyal ekokardiyografi ile trombüs dışlanması gerekir. Genellikle işlem öncesi ve sonrasında antikoagülasyon amaçlı varfarin kullanılmaktadır. Yeni nesil oral antikoagülanlarda günümüzde artan bir oranla kullanılmaya başlanmıştır.

Paroksizmal AF’nin kateter ablasyonu planlanan hastaların üçte birinde PV’ler dışında AF’yi başlatan tetikleyiciler saptanmaktadır. Kompleks fraksiyone atriyal elektrogramların (CFAE) olduğu alanların da AF için substrat alanları olduğu gösterilmiştir ve AF ablasyonunda hedef bölgeler olmuştur. CFAE büyük ölçüde fraksiyone potansiyeli olan veya siklus uzunluğu çok kısa olan (>120 ms) elektrogramlardır. CFAE’ler genellikle 0,06 ve 0,25 mv arasında düşük voltajlı çoklu potansiyelli sinyallerdir. Bu yaklaşımı kullanarak yapılan AF ablasyonunun birincil sonlanım noktaları ya CFAE olan bölgelerin tam olarak yok olması veya AF’nin sinüs ritmine dönmesi ve/veya AF’nin indüklenememesidir.[120] Özellikle persistan AF ablasyonunda PV izolasyonuna ek olarak yapılması işlem başarısını arttırmaktadır. Diğer ablasyon hedeflerine gangliyon pleksusu(GP) ablasyonu eklemek ablasyon başarısını arttırır.[121] Dört büyük sinoatriyal gangliyon pleksusları (sol süperiyor GP, sol inferiyor GP, sağ anteriyor GP, sağ inferiyor GP) PV antrum sınırlarında epikardiyal yağ yastıkçıkları içinde yer almaktadır ve ablasyon sırasında endokardiyal yüksek frekanslı stimülasyon (HFS) kullanarak yerleri belirlenebilir. Ablasyon için HFS’ye pozitif vagal cevabın olduğu bölgelere RF uygulanabilir. HFS’ye vagal yanıt sonlanana kadar HFS tekrar edilebilir ve ek RF uygulanabilir.

### **2.5.1. Alternatif Enerji Seçenekleri**

Ardışık, noktadan noktaya lezyon yaratılmasının ve tam olmayan lezyonlara bağlı olası risklerin üstesinden gelmek için, ideal olarak bir (veya birkaç) enerji uygulaması ile, PV izolasyonunun sağlanmasına yönelik olarak çeşitli “tek vuruşluk” cihazlar önerilmiştir. Çoğunlukla yapısal kalp hastalığı veya sol atriyumun anlamlı dilatasyonunun yokluğunda

paroksizmal AF'si olan hastalarda, balon teknolojisine, veya genişletilebilir çevresel veya ağ şeklinde tasarımlara dayalı farklı cihazlar çalışılmıştır. Bu cihazlar en çok monopolar veya bipolar şekilde radyofrekans akımı kullanarak çalışırken, kriyoterapi, ultrason ve lazer enerjisi gibi alternatif enerji kaynakları da vardır.

#### **2.5.1.1. Radyofrekans Enerji**

Sıcaklık kontrollü 4 veya 8 mm uçlu çevirilebilir kateterler veya 3,5 mm irrigasyon uçlu ablasyon kateteri kullanılabilir. 8 mm uçlu kateterler ile RF ablasyonu minimum sıcaklık 45-52 C°'ye güç 70 W veya daha aşağısına ayarlanarak ve 20-60 sn yapılır. Sol alt inferiyor PV için güç sınırı 25 W'a ve PV çapı 15 mm'nin altında ise 20 W'a ayarlanır. Irrigasyon uçlu kateterler için güç 50 W ve altına ve sıcaklık da 40 C° veya aşağısına ayarlanır. Minimum 60 saniyeye kadar ablasyon yapılır ve ablasyon bölgesinde 5-10 Ω'luk bir impedans düşüşü beklenir. PV'nin tam elektriksel izolasyonu AF sırasında PV'e giriş bloğunun olması ve sinüs ritmi veya atriyal pacing sırasında PV potansiyelinin kaybolması veya disosiyasyon olmasıdır. RF enerjisi dokunun parçalanmasına neden olur, bu da perforasyon ve tromboembolizasyon riskini artırır. RF enerjisi homojen olmayan yoğun fibrozise ve dokunun büzülmesine neden olur ve PV stenozu ile sonuçlanabilir.

#### **2.5.1.2. Kriyotermal Enerji**

Kriyotermal enerji son 30 yılda özellikle supraventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılmıştır. Harrison ve arkadaşları kriyoablasyonu nitrit oksit ile soğutulmuş prob ile 20 köpek üzerinde çalışmış ardından yaşamı tehdit eden ve ilaç dirençli supraventriküler aritmisi olan hasta kriyotermal enerji kullanılarak tedavi edilmiştir.[12] Bu tarihten sonra kriyoablasyonun güvenilirlik ve etkinliğini değerlendiren deneysel ve klinik çalışmaların sayısı giderek artmıştır. Yapılan çok merkezli klinik çalışmada, AV nodal reentri taşikardiyi, AV reentri taşikardiyi ve AF'yi içeren hasta gruplarında kriyoablasyonun supraventriküler taşikardilerin tedavisinde güvenli ve etkin bir seçenek olduğu gösterilmiştir.[13] Güncel olarak kriyoablasyon AV nodal reentri taşikardisini, AV reentri taşikardisini, atriyal flutterı, fokal atriyal taşikardiyi içeren supraventriküler taşikardilerin, ventriküler taşikardilerin tedavisinde kullanılmaktadır.[13, 122, 123] RF ablasyon ile karşılaştırıldığında kriyoablasyon, enerji verilmesi esnasında ağrı ortaya çıkarmaz, homojen bir lezyon formasyonu oluşur, daha az damarsal yapı hasarı oluşur, doku bütünlüğü korunur ve daha az trombus formasyonu riskine sahiptir.[124, 125] Kriyoablasyon ile endotelial bozulmanın olmaması daha az

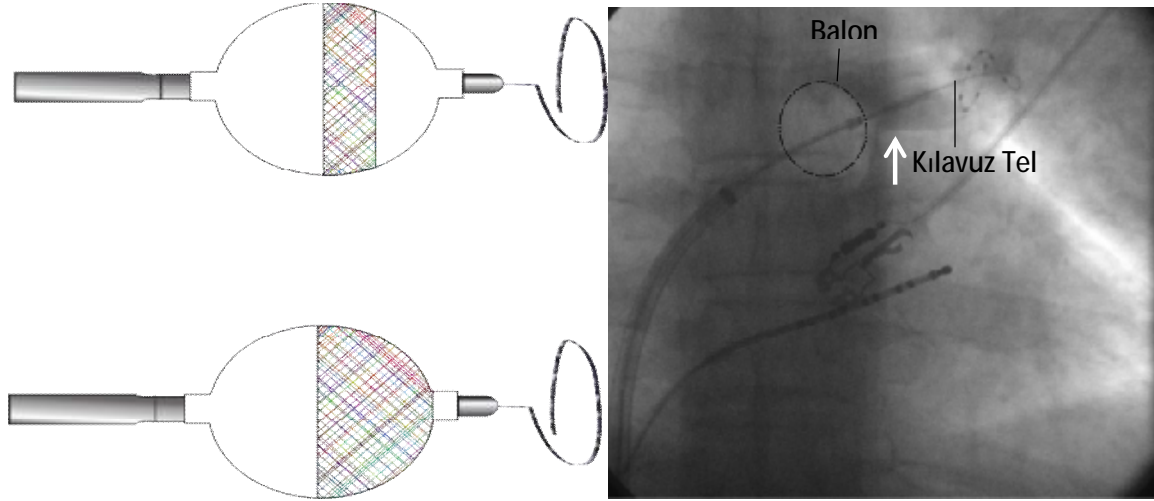
trombojenite ve kalbin sol tarafındaki ablasyonlar için bir güvenlik artışı ile sonuçlanır.[124, 125] Bu durum özellikle endokardiyumun büyük alanlarının ablasyonu sırasında, AF ablasyon prosedürleri gibi, önemli hale gelebilir. Kriyoenerjinin bu özellikleri ve bir balon sistemi ile kullanılabilir oluşu kriyoenerjiyi PV izolasyonu için uygun bir enerji kaynağı haline getirmiştir.

Kriyotermal enerji, çözülme sırasında doku yapısında önemli bir değişme olmadan ilerleyici nekrozise neden olur. Ablasyonun hücresel temel yapı üzerindeki etkileri, genişleyen nitrit oksit ile -60 C°'ye kadar soğuyan kriyoprob ile yapılan çalışmalarda değerlendirilmiştir.[126] Ablasyon sırasında, mekanik hasardan daha çok osmotik hücresel hasara neden olan hücre içi buz kristalleri gözlenmiştir.[126] Doku nekrozisine giden mikrosirkülatuar değişiklikler tanımlanmıştır. Organel yapısı ve mitokondriyal akut hasar -70 C°'de 1 dakika içinde meydana gelir. Mitokondri, azalmış matriks yoğunluğu ve parçalanmış krista ile genişlemiş olarak görünür. Glikojen depolarındaki göze çarpan azalma erimenin birinci saati içinde meydana gelir. Erimedenden sonraki 10 saate kadar olan değişiklikler progresif mitokondriyal hasar için daha önemlidir. Sonrasında hemorajik ve inflamatuvar faz başlar ve fibrozis ile sonuçlanır. Kriyotermal enerji sonucunda oluşan lezyon formasyonunu üç ardışık kademeye ayırmak mümkündür ki bunlar; soğuma/erime fazı, hemorajik inflamatuvar faz ve fibrozis fazıdır. Lezyon sonuçları daha az trombojenik, keskin sınır hatları olan, ve alttaki doku yapısını koruyan özelliktedir.[127] Bu histopatolojik değişiklikler muhtemlen daha az aritmojenik potansiyel ile ilişkilidir.

## **2.6. KRIYOBALON İLE PULMONER VEN İZOLASYONU**

### **2.6.1. Ablasyon Tekniği**

Günümüzde klinik kullanımda olan iki tip balon dizaynı mevcuttur (Şekil 5). Sistem, (Arctic Front™, Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) nitrit oksit (N<sup>2</sup>O) ile soğutulan “over-the-wire” balon katateri içerir.[128] Balon şaft ölçüsü 10.5 F'dir ve çevirme mekanizmasına sahiptir. Yönlendirilebilir 14 F kılıf ile sol atriyum içine yerleştirilir. Şaftın destek sağlayacak bir tele olanak veren lümeni vardır ve bu lümen kontrast ve salin enjeksiyonu için de kullanılır.



**Şekil 5:** Solda; birinci nesil (üst) ve ikinci nesil (alt) kriyobalon kateterlerin şematik görünümü. Birinci nesil balonda gölgeli alan ekvotoryal soğuma hattını gösteriyor. İkinci nesil balonda ise uç hemisferin tamamı soğuma alanı olarak gösteriliyor. Sağda; Kriyobalonun tel üzerinden PV'ye ilerlemesini ve venöz tam tıkanmayı (ok) göstermekte.

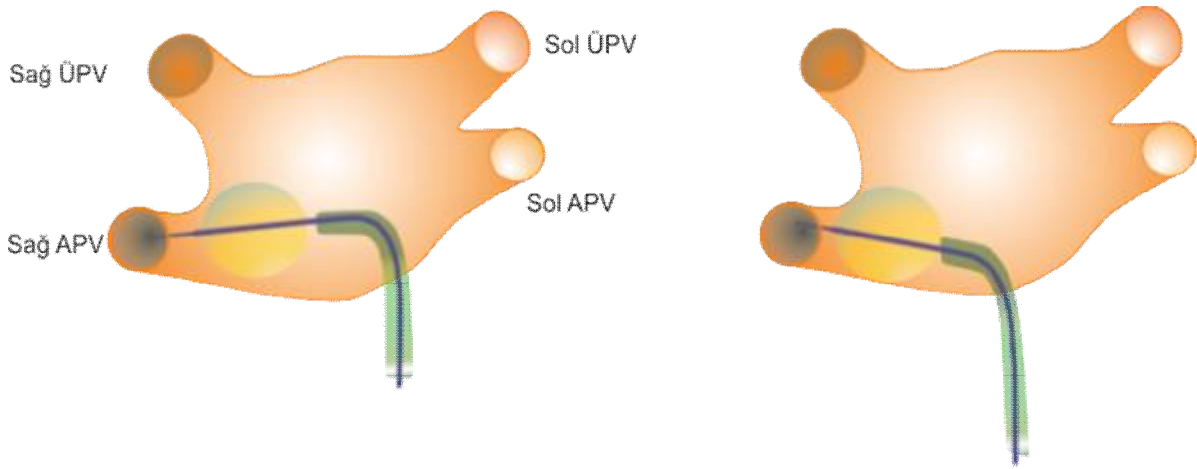
Tel vene geçmek için kullanılır. Balon ven dışında şişirilir ve veni tıkamak için tel üzerinden ilerletilir (Şekil5). Tam tıkanmanın sağlanması başarılı izolasyon için çok önemlidir. Tam olmayan tıkanma balon etrafında akıma neden olur ısının ablasyon için gerekli olan düşük seviyelere ulaşmasını engeller. Tam oklüzyon balon ucundan verilen kontrast ile tipik olarak doğrulanabilir (Şekil5). Sonrasında soğuma başlatılır. Soğuma genellikle 240-300 sn sürdürülür ve PV izolasyonu genellikle ilk soğuma sonrası gerçekleşir. Bir çok operatör ilk uygulama sonrası ikinci bir uygulama yapar.

28 mm ve 23 mm boyutlarında iki ölçüde balon tipi vardır. PV stenozunu ve frenik sinir hasarını önlemek için ven çapına bakmadan 28 mm balon kullanılması düşünülebilir. Genellikle superior venacava pozisyonundaki bir dört pollü kateter ile sağ PV'lerin izolasyonu sırasında sürekli frenik sinir uyarısı yapılır.

Ablasyon sonrası PV izolasyonu farklı bir transseptal ponksiyon ile sol atriyum içine iletilmiş haritalama kateteri ile değerlendirilir.[129] Kılavuz tel yerine yerleştirilmiş küçük kalibrasyonlu bir haritalama teli de izolasyonu doğrulamak için kullanılabilir.[130]

Bazı hastalarda teknik nedenlerden dolayı tam oklüzyona ulaşılamayabilir. Balonun ilerlemesinden dolayı tam tıkanma sağlanamazsa iki manevra yardımcı olabilir. İlk manevra kılavuz telin başka bir dala angaje edilmesidir. Bu kateterin PV aksı ile aynı eksene

gelmesinde daha iyi bir destek sağlayabilir. İkinci manevra geriçekme tekniğidir (Şekil 6) [131]. Bu teknik, balon ilerletilmesine rağmen venin alt kısmında gap kalıyorsa ve kapatılamıyorsa yardımcı olabilir. Bu teknik ile soğutma gap olmasına karşın başlatılır. Yaklaşık soğumanın 60-90 sn'sinde balon kılıf ile beraber hafifçe geri çekilir ve venin alt kısmındaki gap kapatılır. Bu çok dikkatli yapılmalıdır çünkü şiddetli güç uygulanırsa ciddi vasküler yaralanma oluşabilir. Bu manevrelara rağmen izolasyon sağlanamazsa standart noktasal ablasyon işlemi uygulanabilir.



**Şekil 6:** “Pull-down” tekniğinin basamakları, şematik görünüm.

### 2.6.2. Klinik Sonuçlar

Klein ve arkadaşları 2008 yılında kriyobalon ablasyon uyguladıkları 21 hastanın sonuçlarını yayınlamışlardır. Toplam PV'lerin %95'i izole edilmiş, hastaların %86'sının 6 ay sonrasında periyodik holter takiplerinde AF'siz olduğu gözlenmiştir. Ardından Neumann ve arkadaşları 293 paroksizmal ve 53 persistent AF hastasında kriyobalon ablasyonunun etkinliğini değerlendirmişlerdir. PV'lerin %97'si hem yalnız kriyobalon hemde standart kriyokateter ile kombine şekilde izole edilmiştir. Paroksizmal ve persistent AF'li hastalarda sinüs ritminin devam oranı sırasıyla %74 ve %42 olarak bildirilmiştir. Ahmed ve arkadaşlarının 12 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada kriyobalon ablasyonu sonrası PV izolasyonunun süreğenliği test edilmiştir. PV'lerin %88'inde prosedür sonrası 8-12 haftalarda izolasyonun korunduğu gözlenmiştir.[131]

AF tedavisinde kriyobalon ablasyonun etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili daha kapsamlı sonuçlar STOP-AF çalışmasından elde edilmiştir.[132] Çalışmada ilaca dirençli paroksizmal AF'li hastalar kriyoablasyon ve antiaritmik tedavi kollarına randomize edilmiştir. Yalnız balon ile izolasyon gerçekleşen venlerin oranı %90,8 ve genel prosedür başarısı hastaların %98,2'sinde gözlenmiştir. %19 hastada 90 gün içinde tekrar kriyoablasyon prosedürü uygulanması gerekmiştir. İşlem başarı oranı 12 aylık takipte %69,9 olarak tespit edilmiştir.

AF'nin tekrarlamamasına ek olarak AF yükünün azalması bazı çalışmalarda anliz edilmiştir. Van Belle ve arkadaşları semptomatik ve antiaritmik tedaviye dirençli kriyobalon ablasyon uygulanan 144 AF'li hastayı değerlendirmişlerdir. Günlük transtelefonik EKG monitörizasyonu, 24 saatlik EKG ve artimi odaklı anketlerle takip yapılmıştır. AF yükünün ablasyon sonrası %26'dan %9'a gerilediği tespit edilmiştir.[133]

### **2.6.3. Kriyoablasyon Komplikasyonları**

Frenik sinir felci, PV stenozu ve başka komplikasyonlar kriyoablasyon sonucu rapor edilmiştir. STOP-AF çalışmasında frenik sinir hasarı %11,2 oranında rapor edilmiştir.[132] Bildirilen 11 hastanın yalnızca dördünde 12 ay boyunca kalıcı hasar olmuştur. Frenik sinir hasarı özellikle sağ üst PV ve daha az oranda sağ alt PV izolasyonu sırasında gözlenbilir.

Bir başka önemli prosedür ilişkili komplikasyon PV stenozudur. Daha önceki çalışmalarda kriyoablasyon sonrası PV izolasyonu önemli olmayan bir oranda bildirilmesine rağmen, STOP-AF çalışmasında PV stenozu riskinin %3,1 olduğu gösterilmiştir. Bu komplikasyon olasıkla venin tübüler kısmının ablasyonu ile ilişkilidir. 28 mm balon kullanımının, balonun ven içerisine girme olasılığının az olmasından dolayı bu komplikasyon riskini azalttığı düşünülmektedir.[134]

Kriyoablasyon sonucu hiç atriyoözofagiyal fistül rapor edilmemiştir. Kriyoablasyonun özofagus üzerindeki etkisi çalışılmıştır.[135] Özofagus lüminal ısısı %93 hastada anlamlı olarak azalmış, %17 hastada ise geri dönüşlü özofagus hasarı gelişmiştir. Ancak atriyo-özofagiyal fistül gözlenmemiş ve ülserlerin iyileşmesi endoskopik olarak konfirme edilmiştir.

Diğer prosedür ilişkili komplikasyonlar inme, perikardiyal efüzyon ya da tamponad, femoral girişim yeri komplikasyonları gibi RF ablasyon ile benzerdir.

#### 2.6.4. Radyofrekans Ablasyon İle Karşılaştırması

RF ablasyon ve kriyoablasyonda PV izolasyonu amaçlı kullanılan ve etkinliği kanıtlanan iki yöntemdir. Çalışmalarda kriyoablasyon ile RF ablasyon klinik sonuçları, etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmıştır.[14, 136, 137]

Linhart ve arkadaşları 40 paroksizmal AF'li hastadan oluşan vaka kontrol çalışmasında, kriyoablasyonun RF ablasyon ile benzer başarı oranı olduğunu ve ek olarak benzer prosedür ve floroskopi sürelerinin olduğunu göstermişleridir.[137] Kojodjo ve arkadaşları 124 persistent ve paroksizmal AF'li hastada kriyoablasyon ile RF ablasyonu karşılaştırmışlardır.[14] Bir yıllık takip sonunda kriyoablasyon uygulanan grupta %77 paroksizmal AF hastası ve %48 persistent AF hastası sinüs ritmi süreğenliğini sağlamıştır. RF uygulanan grupta ise paroksizmal AF'li hastalarda bu oran %72 tespit edilmiştir. Prosedüral ve floroskopik süreler ise kriyoablasyon grubunda daha kısa bulunmuştur. Kuhne ve arkadaşları kriyoablasyon RF ablasyon ile karşılaştırıldığında kısa prosedür süresini doğrulamışlardır (166±32 karşı 197±52 dk).[136] Bu çalışmada 55 paroksizmal AF'li hastanın 25'i kriyoablasyon ile 25'i RF ablasyon ile tedavi edilmiştir. Bir yıllık takipte %88 kriyoablasyon grubunda, %92 RF ablasyon grubunda başarı oranı benzer şekilde tespit edilmiştir.

### **3. HASTALAR VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi**

Çalışma grubunu, Ocak 2011 - Haziran 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hastanesi'ne başvuran ve kriyobalon ablasyon uygulanan AF'li ardışık olgular oluşturdu. Kriyoablasyon tedavisi uygulanan hastalar en az bir antiaritmik tedaviye rağmen semptomatik olan AF'li hastalardı. Hastaların prosedür kayıtları ve dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Kayıtlara soğutma cihazı bilgisayar verilerinden, hasta dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden ulaşıldı.

Tüm hastalar, yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve diyabet varlığı, antiaritmik kullanımı, ekokardiyografi bulguları, EKG bulguları, AF tipi, ablasyon öyküsü yönünden incelendi. Tüm hastalarda AF, standart 12 derivasyonlu EKG ya da 24 saatlik holter EKG kayıtları ile belgelendi. Daha önce kriyobalon ablasyon ya da başka bir yöntemle AF ablasyonu öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların işlem öncesi trombüs varlığı açısından TÖE ile değerlendirildiği, işlem sonrası perikardiyal efüzyon açısından ekokardiyografi ile değerlendirildiği tespit edildi. İşlem öncesi değerlendirmede rutin olarak PV görüntülemesi yapılmadığı saptandı. İşlem sonrası 4. ay, 6. ay, 12. ay ve yıllık takip kayıtları, 12 derivasyonlu EKG kayıtları ve 24 saat holter EKG kayıtları incelendi. EKG ya da holter EKG ile tespit edilen AF, atriyal flutter, atriyal taşikardi rekürrens olarak değerlendirildi.

#### **Hariç Tutulma Kriterleri**

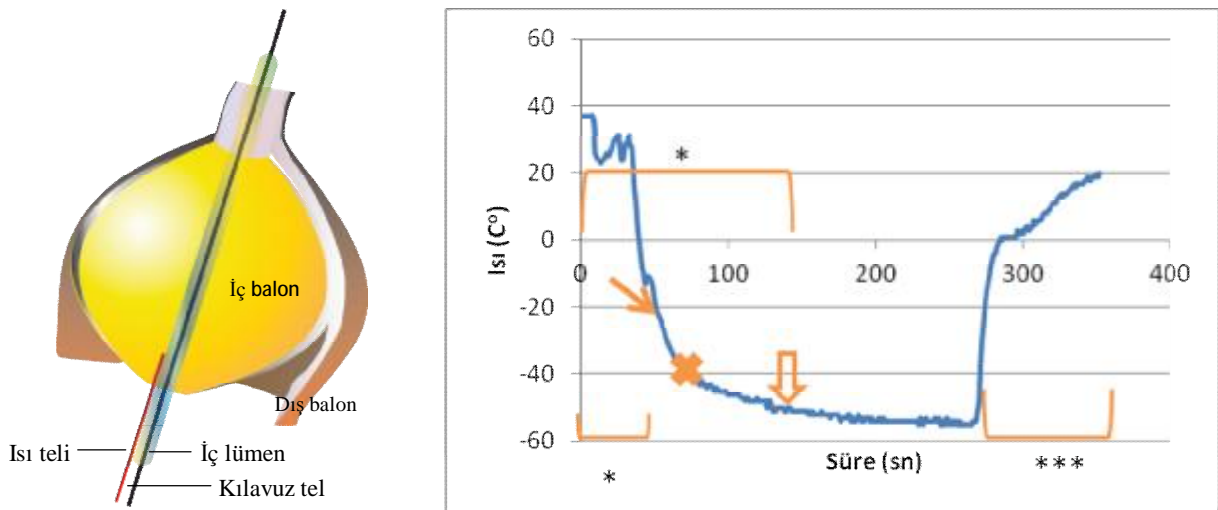
- Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalar,
- Ciddi kapak patolojisi olan hastalar,
- Kontrolsüz akciğer hastalığı veya tiroit fonksiyon bozukluğu olan hastalar,
- Sol atriyum dilatasyonu olan hastalar (SA>5 cm),
- Daha önce AF ablasyonu öyküsü olan hastalar.

#### **3.2. Isı-Süre Parametreleri**

Isı-süre parametreleri, gerek işlem sırasında alınan kayıtlardan gerekse CryoConsole kardiyak ablasyon sistemi (Medtronic CryoCath LP) dataları incelenerek elde edildi. Isı değerleri iç balonun proksimalinde bulunan ısı teli ile ölçüldü (Şekil 7). Tekrarlayan ablasyonlarda karışıklığı önlemek için yalnızca ilk soğutmanın parametreleri analiz edildi.



Minimum ısı, işlem sırasında ulaşılan minimum ısı derecesi olarak; minimum ısıya ulaşma süresi, sıfırıncı saniyeden itibaren minimum ısıya ulaşılan süre olarak tanımlandı. Soğuma süresi, balon kapağının kapanıp yavaş soğuma fazına geçilen süre, soğuma derecesi ise bu süredeki ısı derecesi olarak alındı. Isınma süresi, ısınma başlangıcından +20 C°' ye kadar geçen süre olarak tanımlandı. Isınma süresinin üst limiti olarak +20 C° belirlendi çünkü bu ısıda operatör tarafından balon geri çekilip ven ile direk teması kesiliyordu. Eşik ısıya ulaşma süresi, yapılan çalışmalarda etkin ısı olarak tanımlanan üst venler için -42 C°, alt venler için -39 C°'ye ulaşma süresi olarak tanımlandı. Fűrnkranz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üst venler için -42 C° ve üzerindeki ısılar alt venler için -39 C° ve üzerindeki ısılar yüksek sensivite ve spesifitede PV sinyali yeniden gözlenmesi açısından prediktör olarak belirlenmişti.[16] Bu nedenle ulaşılması gereken eşik ısı için -42 C° ve -39 C° belirlendi. Parametreler her hasta için istatistiksel sonuçları bilmeksizin önceden planlandı ve eşik değerler belirlendi (Şekil 7).



**Şekil 7:** Solda; kriyobalon şematik görünümü. Termal ısı teli iç balon proksimaline yerleşmiştir. Sağda; Kriyobalon ısı-süre eğrisi. Ok; soğuma derecesini, X işareti; eşik ısıya ulaşma süresini, içi boş ok; minimum ısıyı, \*minimum ısı süresini, \*\*soğuma süresini, \*\*\*ısınma süresini gösteriyor.

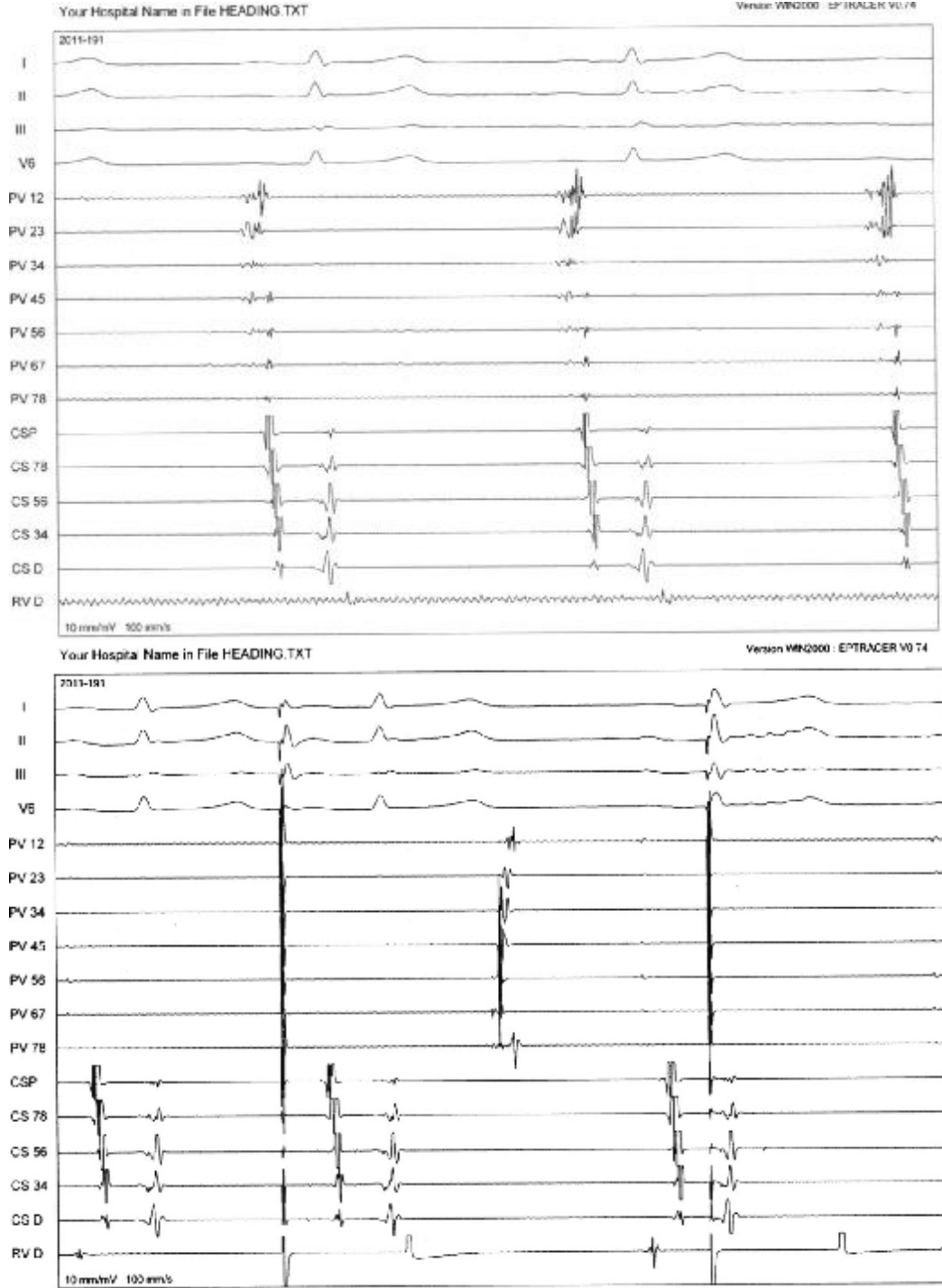
### 3.3. Ablasyon İşlemi

Kriyoablasyon metodu önceden tanımlandığı gibi uygulandı.[138] Hastalar genel anestezi altında nöromusküler bloker kullanılmaksızın işleme alındı. İşlem süresince arteriyel basınç, saturasyon ve EKG monitarizasyonu yapıldı. Femoral venöz yola sağ ve sol femoral venler kullanılarak erişildi. 6 F steerable deka-polar kateter (Dynamic Deca, Bard Electrophysiology, Lowell, MA, USA) koroner sinüse atriyal pacing için yerleştirildi. Sağ PVİ sırasında bu kateter frenik sinir stimülasyonu için superior vena kavaya yerleştirildi. İntrakardiyak ve yüzeysel elektrokardiyogramlar 100mm/sn hızında kaydedildi. Transseptal ponksiyonlar Brocken-brough (BRK) transseptal iğnesiyle (St. Jude Medical, Minnetonka, MN, USA) floroskopi altında yapıldı. Sol atriyuma geçildikten sonra iğne geri çekilerek kılavuz tel aracılığıyla kılıf sol atriyuma yerleştirildi ve sonra 8 Fr transseptal kılıf (Biosense Webster, CA, USA) 12 Fr transseptal kılıf (FlexCath, Montreal, Canada) ile değiştirildi. Transseptal ponksiyon sonrası antikoagülasyon aktive pıhtılaşma zamanını 300-350 sn tutacak şekilde intravenöz heparinle sağlandı. Ardından floroskopi ve kontrast enjeksiyonu ile pulmoner venogram elde edildi. Pulmoner ven kayıtları Achieve (Medtronic) ya da Lasso (Biosense Webster, Diamond Bar, CA) kateterleri ile alındı. Ardından 28 mm kriyobalon kateteri (Birinci nesil Arctic Front, Medtronic) transseptal kılıftan kılavuz tel (0.035 inç, 180 cm Super Stiff G.W., St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) aracılığıyla pulmoner venlere yönlendirildi ve oklüzyon, yapılan kontrast enjeksiyonu ile değerlendirildi. Eğer tam oklüzyon sağlanmışsa her uygulama için 5 dk ve her ven için en az iki kriyoterapi uygulandı. Oklüzyon venogramları her soğutma için yinelenildi. Balon ile tam oklüzyon sağlanmada zorluk yaşanması durumunda “pull down” manevrası kullanılarak venöz oklüzyon sağlandı. İzolasyon sonrası tüm venler giriş ve çıkış blokları açısından stantart metodlar ile kontrol edildi. Pulmoner ven potansiyellerinin kaybolması, pulmoner ven potansiyelinin disosiasyonu sonlanım noktası olarak kabul edildi. Pulmoner vende izolasyon sağlanamadıysa tekrar kriyobalonla izolasyon sağlanana kadar ablasyon yapıldı.

#### 3.3.1. İşlem Başarısı ve Geç Rekürrensin Değerlendirilmesi

İşlem sonrası 30 saniyeden uzun süren AF, atriyal flutter, atriyal taşikardi atağının olması geç rekürrens olarak değerlendirildi. İşlem sırasındaki akut işlem başarısızlığı, kriyoablasyon işleminden sonraki 30 dakika içinde tekrar PV sinyallerinin tespit edilmesi olarak tanımlandı. İşlem öncesinde PV sinyali alınmayan venler değerlendirme dışı bırakıldı.

İşlem sonlanım noktası ise PV sinyallerinin tamamen kaybolması veya disosiasyon tespit edilmesi idi (Şekil 8).



Şekil 8: Üstte PV sinyalleri, altta PV sinyalleri izole olduğunu gösteriyor.

### **3.4. Değişkenler**

Çalışmada değerlendirmeye alınan değişkenler; yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, akciğer patolojisi, tiroit fonksiyon bozukluğu, sol ventrikül EF, sol atriyum çapı, minimum ısı, minimum ısıya ulaşma süresi, soğuma derecesi, soğuma ısısı, ısınma süresi, efektif ısıda geçen süre idi.

### **3.5. İstatiksel Analiz**

İstatiksel analiz SPSS 18.0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına bakıldı. Normal dağılıma uyanlar T testi ile normal dağılıma uymayanlar Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenlerin analizi için Chi Square (Pearson Chi Square, Fisher's Exact Test) testi yapıldı. Sürekli değişkenler için Spearman korelasyon analizi uygulandı. Akut nüks gelişiminin bağımsız göstergelerini belirlemek amacıyla Logistik regresyon analizi uygulandı.  $P < 0.005$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta Özellikleri

En az bir antiaritmik tedaviye rağmen semptomatik olan ve kriyobalon ablasyon uygulanan 107 AF'li hasta değerlendirildi. Hastaların dördünde daha önce başka yöntemler ile AF ablasyon öyküsü olduğu için çalışmaya dahil edilmedi. Bir hastada sol ventrikül sitolik fonksiyon bozukluğu olduğundan çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya 102 hasta dahil edildi ve analiz edildi. Değerlendirilen hastaların, 64'ü (%62,7) erkek, yaş ortalaması 54±12 idi. Hastaların 51'inde (%50) hipertansiyon, 16'sında (%15,7) diyabet vardı. Hastaların 4'ünde (%3,9) medikal tedavi ile kontrol altına alınmış akciğer hastalığı, 13'ünde (%12,7) medikal tedavi ile kontrol altına alınmış tiroit hastalığı vardı. Hastaların ortalama sol atriyum çapı 3,8±0,4, ortalama EF %61±4,9 idi. İşlem öncesi bakılan C reaktif protein (CRP) düzeyleri ortalama 5±3 mg/L idi. Değerlendirmeye alınan hastalarda yapısal kalp hastalığı, sol ventrikül sistolik bozukluğu, ciddi kapak hastalığı, AF ablasyonu öyküsü yoktu. Hastaların klinik özellikleri ile ilgili bilgiler tablo 1'de gösterilmektedir.

<b>Yaş (yıl)</b>	54,06±11,91
<b>Cins: erkek (n)</b>	64 (%62,7)
<b>HT (n)</b>	51 (%50)
<b>DM (n)</b>	16 (%15,7)
<b>Akciğer Patolojisi (n)</b>	4 (%3,9)
<b>Tiroit Fonksiyon Bozukluğu (n)</b>	13(%12,7)
<b>LA çapı (cm)</b>	3,84±0,46
<b>EF (%)</b>	61,05±4,91
<b>CRP (mg/L)</b>	5,05±3,06
<b>İşlem sonrası AA. Kullanım Süresi (ay)</b>	8,02±6,21

HT: hipertansiyon, DM: diyabetus mellitus, LA: sol atriyum, EF: ejeksiyon fraksiyonu, CRP: C reaktif protein, AA.: antiaritmik

### 4.2. İşlem Özellikleri

İşlem tek transseptal ponksiyon ile yapıldı. Tüm pulmoner venlerde ablasyon öncesi PV sinyalleri değerlendirildi. 277 PV'de sinyal tespit edildi. Sinyal tespit edilen venlerin tümüne, sinyal tespit edilmeyen venlerin 90'nına kriyoablasyon uygulandı. Yalnızca 41 PV'e kriyoablasyon uygulanmadı. Bunun nedeni sinyal alınmaması veya anatomik ve teknik

olarak vene ulaşılamamasıydı. Her hastaya uygulanan ablasyon sayısı ortancası 7 (3-10) idi. Her pulmoner vene uygulanan ablasyon sayısı ortancası 2 (1-10) idi. Her bir PV başına ortalama izolasyon süresi sol üst PV için 843,5±433,1 sn, sol alt PV için 718,1±269,9 sn, sağ üst PV için 647,5±20,36 sn, sağ alt PV için 424,2±153,5 sn idi. Krioblasyon uygulanan 367 PV'nin %98'i izole edilebildi.

İşlem sırasında alınan ısı süre parametreleri kayıtları incelendi. Ablasyon uygulan tüm venler için minimum ısı, minimum ısıya ulaşma süresi, soğuma süresi, soğuma derecesi, ısınma süresi, efektif ısı süresi değerlendirildi. Minimum ısı ortalama -49,3±6,9 C°, minimum ısıya ulaşma süresi 149,9±28,3 sn, soğuma süresi 26,7±3,9 sn, soğuma derecesi -26,3 ±4,8 C°, ısınma süresi 47,9±22,9 sn, eşik ısıya ulaşma süresi 71,7±44,0 sn olarak tespit edildi. Her bir vene ait değerler tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Krioblasyon sırasındaki ısı-süre parametreleri.

	Min. ısı	Min. ısı sür.	Soğ. sür.	Soğ. der.	Isınma sür.	Eşik ısı Sür.
Sol ÜPV	-51,1±5,9	146,1±26,9	27,1±3,8	-27,3±4,6	52,9±21,8	78,1±41,1
Sol APV	-46,1±6,6	156,2±26,9	26,9±4,0	-24,7±4,5	41,1±21,2	80,4±51,5
Sağ ÜPV	-52,3±5,9	144,6±28,1	26,2±3,9	-28,1±4,5	55,0±25,0	56,2±23,2
Sağ APV	-46,8±7,5	154,6±31,2	26,5±3,9	-24,5±4,7	39,8±18,3	72,4±53,2

Min. ısı: minimum ısı, Min. ısı sür.: minimum ısıya ulaşma süresi, Soğ. der.: soğuma derecesi, Soğ. sür: soğuma süresi, Isınma sür.: ısınma süresi, Eşik ısı sür. : eşik ısıya ulaşma süresi.

### 4.3. Akut İşlem Başarısının Değerlendirilmesi

Krioblasyon uygulandıktan otuz dakika sonra her bir ven için PV sinyalleri tekrar değerlendirildi. PV sinyali görülmemesi işlem başarısı, rekonneksiyon olması akut nüks olarak tanımlandı. Ablasyon uygulanan 367 venin 12'sinde (%3,2) rekonneksiyon tespit edildi. PV sinyali tespit edilen venlere tekrar krioblasyon uygulandı. Isı süre parametreleri rekonneksiyon olan ve olmayan venler ile karşılaştırıldı. Akut rekürrens olan grupta; minimum ısı anlamlı derece yüksek (-40,5±5,5 C°'ye karşın -49,6±6,8 C° p<0,001), minimum ısıya ulaşma süresi anlamlı derecede uzun (182,1±35,7 sn'ye karşın 148,8±27,4 sn p=0,001), soğuma süresi anlamlı derecede uzun (31,6±4,5 sn'ye karşın 26,5±3,7), soğuma derecesi anlamlı derecede yüksek (-21,4±2,7 C°'ye karşın -26,5±4,8 C° p<0,001), ısınma süresi anlamı oranda kısa (24,2±4,0 sn' ye karşın 48,7±22,8 p<0,001), eşik ısıya ulaşma süresi anlamlı derecede uzun (90,5±45,1 sn'ye karşın 70,3±41,5 sn p=0,02) tespit edildi (Tablo 3). Tüm

venler akut nüks açısından değerlendirildi. Sol üst PV'lerin 4'ünde, sol alt PV'lerin 3'ünde, sağ üst PV'lerin 3'ünde, sağ alt PV'lerin 2'sinde akut nüks tespit edildi. Isı-süre parametreleri tüm venler için değerlendirildi (Tablo 4). Tüm venler ayrı ayrı incelendiğinde, minimum ısı, minimum ısıya ulaşma süresi, soğuma süresi, soğuma derecesi, ısınma süresi ve eşik ısıya ulaşma süresi açısından akut rekonneksiyon olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı oranda fark bulundu (Tablo 5).

Akut nüks gelişiminin bağımsız nüks öngördürücülerini belirlemek amacıyla logistik regresyon analizi uygulandı. Buna göre soğuma derecesi (p=0,01 OR=1,42 %95 CI=1,09 - 1,87) ve soğuma süresi (p=0,02 OR=1,26 %95 CI=1,03 - 1,54) akut nüks gelişiminin bağımsız öngördürücü parametreleri olarak belirlendi (Tablo 4).

**Tablo 3:** Isı-süre parametrelerinin akut rekürrens olan ve olmayan grupla karşılaştırması.

Değişken	Var*	Yok**	P
Min. ısı	-40,5±5,5	-49,6±6,8	<0,001
Min.ısı sür.	182,1±35,7	148,8±27,4	0,001
Soğ. sür	31,6±4,5	26,5±3,7	<0,001
Soğ. der.	-21,4±2,7	-26,5±4,8	<0,001
Isınma sür.	24,2±4,0	48,7±22,8	<0,001
Eşik ısı.sür.	90,5±45,1	70,3±41,5	0,02

Min. ısı: min ısı, Min. ısı sür.: min ısıya ulaşma süresi, Soğ. der.: soğuma derecesi, Soğ. sür: soğuma süresi, Isınma sür.: ısınma süresi, Eşik ısı sür. : eşik ısıya ulaşma süresi.

\*Akut nüks var, \*\*Akut nüks yok.

**Tablo 4:** Logistik regresyon modelinde ısı-süre parametrelerinin değerlendirilmesi

Değişken	P	Odds Ratio	Güven aralığı(%95 CI)
Min. ısı	0,76	1,02	0,88 - 1,18
Min.ısı sür.	0,06	1,03	0,99 - 1,05
Soğ. sür	<b>0,02</b>	1,26	1,03 - 1,54
Soğ. der.	<b>0,01</b>	1,42	1,09 - 1,87
Isınma sür.	0,06	0,86	0,74 - 1,04
Eşik ısı.sür.	0,77	1,02	0,92 - 1,84

Min. ısı: min ısı, Min. ısı sür.: min ısıya ulaşma süresi, Soğ. der.: soğuma derecesi, Soğ. sür: soğuma süresi, Isınma sür.: ısınma süresi, Eşik ısı sür. : eşik ısıya ulaşma süresi.

**Tablo 5:** Tüm PV'lerin ısı-süre parametreleri açısından akut nüks ile karşılaştırılması

	Min. ısı		Min. ısı süresi		Soğuma süresi		Soğuma derecesi		Isınma süresi		Eşik ısı sür.	
	Var*	Yok**	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
<b>Sol ÜPV</b>	-45,2±6,2	-51,3±5,7	177,8±53,2	144,8±24,9	31,3±5,9	27,0±3,7	-21,0±1,8	-27,6±4,5	27,5±2,9	53,9±21,7	87,7±71,4	77,6±40,0
	P=0,02		P=0,01		P=0,01		P=0,002		P=0,001		P=0,04	
<b>Sol APV</b>	-38,8±6,5	-46,4±6,6	182,5±25,0	155,1±26,5	31,8±6,3	26,7±3,8	-20,3±3,5	-24,9±4,5	20,5±1,0	42,0±21,2	83,3±51,6	70,3±52,0
	P=0,02		P=0,02		P=0,001		P=0,03		P<0,001		P=0,04	
<b>Sağ ÜPV</b>	-41,0±1,7	-52,6±5,7	181,0±40,3	143,5±27,2	32,0±1,7	26,0±3,8	-23,0±3,0	-28,3±4,5	25,0±5,0	55,9±24,8	75,0±16,7	55,3±23,2
	P=0,001		P=0,02		P=0,01		P=0,04		P<0,001		P=0,03	
<b>Sağ APV</b>	-39,0±1,9	-46,9±7,5	200,0±34,3	153,8±30,9	32,0±2,0	26,4±3,9	-23,6±3,1	-28,5±4,7	24,5±4,4	40,0±18,4	43,7±10,5	66,7±42,5
	P=0,04		P=0,03		P=0,05		P=0,04		P=0,03		P=0,05	

ÜPV: Üst pulmoner ven, APV: Alt pulmoner ven

\*Akut nüks var, \*\*Akut nüks yok



#### 4.4. Geç Rekürrensın Değerlendirilmesi

Hastaların izlemde klinik nüksü EKG kayıtları ve holter EKG kayıtları incelenerek değerlendirildi. AF, atriyal flutter atriyal taşikardi tespit edilen hastalar geç rekürrens olarak tanımlandı. Çalışmaya dahil edilen 102 hastanın 33'ünde (%32,4) geç AF nüksü tespit edildi. Geç rekürrens olan hastalar klinik özellikleri açısından değerlendirildi. Rekürrens olanlarda cinsiyet, yaş, hipertansiyon ve diyabet varlığı, CRP düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5). Ekokardiyografik bulgular açısından incelendi. sol ventrikül EF değeri açısından fark yokken (%59,0±7,8'e karşın %61,0±23 p=0,08), sol atriyum çapı açısından anlamlı fark bulundu (3,9±0,6 cm karşın 3,7±0,3 cm p=0,02) (Tablo 6).

**Tablo 6:** Geç rekürrens ile klinik özelliklerin değerlendirilmesi.

	Nüks var (n=69)	Nüks yok (n=33)	p değeri
<b>Cins: erkek (n)</b>	42 (%61)	21 (%63)	0,85
<b>Yaş (yıl)</b>	55,8±10,6	53,2±12,5	0,30
<b>HT (n)</b>	27 (%38)	24 (%72)	0,07
<b>DM (n)</b>	6 (18)	10 (%14)	0,61
<b>LA çapı (cm)</b>	3,9±0,6	3,7±0,3	<b>0,02</b>
<b>EF (%)</b>	59±7,8	61±2,3	0,08
<b>CRP (mg/L)</b>	6,0±2,7	4,5±1,5	0,12

HT: hipertansiyon, DM: diyabetus mellitus, SA: sol atriyum, EF: ejeksiyon fraksiyonu, CRP: C reaktif protein

Geç rekürrens ile ısı-süre parametrelerinin ilişkisi değerlendirildi. Min ısı, minimum ısıya ulaşma süresi, soğuma süresi, soğuma derecesi, ısınma süresi eşik ısıya ulaşma süresi ile geç rekürrens arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 7). Değerlendirme tüm venler için ayrı ayrı yapıldı.

**Tablo 7:** Isı süre parametreleri ile geç rekürrens değerlendirilmesi.

	Min. ısı		Min. ısı süresi		Soğuma süresi		Soğuma derecesi		Isınma süresi		Eşik ısı sür.	
	Var*	Yok*	Var*	Yok*	Var*	Yok*	Var*	Yok*	Var*	Yok*	Var*	Yok*
<b>Sol ÜPV</b>	-51,3±5,5	-51,0±6,0	150,3±28,9	144,1±25,8	27,3±3,7	26,9±3,8	-27,0±4,9	-27,5±4,5	52,6±18,2	54,2±24,1	87,1±41,1	77,6±39,9
	P=0,81		P=0,34		P=0,33		P=0,24		P=0,82		P=0,11	
<b>Sol APV</b>	-45,7±6,8	-46,4±6,7	156,3±26,5	156,1±28,1	26,8±3,7	27,1±4,3	-24,8±5,2	-24,4±4,2	45,4±20,2	39,7±21,2	51,5±25,7	52,0±6,7
	P=0,93		P=0,91		P=0,86		P=0,86		P=0,09		P=0,95	
<b>Sağ ÜPV</b>	-53,4±5,2	-52,1±6,0	149,7±25,4	141,6±28,4	25,7±4,2	26,1±3,7	-28,0±4,2	-28,2±4,7	51,4±24,3	58,4±25,0	75,0±16,7	55,3±23,2
	P=0,24		P=0,16		P=0,57		P=0,53		P=0,27		P=0,75	
<b>Sağ APV</b>	-45,8±7,3	-47,3±7,6	144,9±34,3	158,7±27,9	25,9±3,1	26,8±4,3	-25,0±5,3	-24,2±4,4	47,0±23,8	36,4±13,6	58,0±25,2	52,3±18,0
	P=0,41		P=0,18		P=0,63		P=0,45		P=0,17		P=0,38	

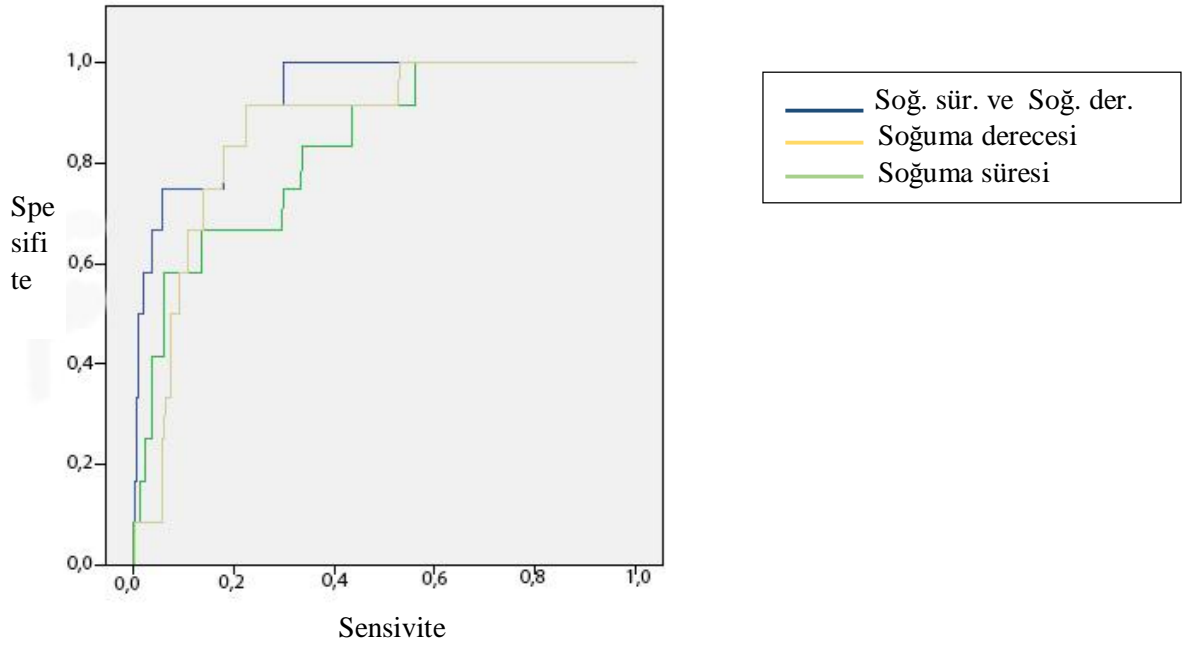
ÜPV: Üst pulmoner ven, APV: Alt pulmoner ven

\*Akut nöks var, Akut nöks yok

Yapılan ROC analizinde soğuma derecesi ve soğuma süresi için eğri altında kalan alan sırasıyla 0,83 ( $p<0,001$ ) ve 0,87( $p<0,001$ ) tespit edildi (Tablo 6). Soğuma derecesi  $-23,5\text{ C}^\circ$  alındığında %90 sensitivite ve %78 spesifitede akut nöks ön gördürücüsüyüdü. Soğuma süresi 29,5 sn alındığında %90 sensitivite ve %78 spesifitede akut nöks ön gördürücüsüyüdü. Soğuma süresi ve soğuma derecesi modelde birlikte analiz edildiğinde daha daha yüksek eğri altında kalan alan değerleri elde edildi. Ancak istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulunmadı. (Şekil 8)

**Tablo 8:** ROC analizi, eğri altında kalan alan

	AUC	P değeri
Soğuma süresi	0,87	<0,001
Soğuma ısısı	0,83	<0,001
Soğuma sür. ve Soğuma ısısı	0,92	<0,001



**Şekil 8:** Soğuma süresi ve soğuma derecesi ROC eğrisi.

#### **4.5. İşlem komplikasyonları**

İşlem sırasında bir hastada perikardiyal tamponat gelişti. Perikardiyosentez yapıldı, cerrahi müdahale gerekmedi. İki hastada sağ PV izolasyonu sırasında frenik sinir hasarı gelişti. Ablasyon sonlandırılmasıyla hasar tamamen düzeldi. Uzun dönemde frenik sinir hasarı gelişen hasta olmadı. Atriyo-özofagial fistül, inme, ölüm ve başkaca işlem komplikasyonu görülmedi.

## 5. TARTIŞMA

Kriyobalon ablasyon AF tedavisinde etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanmış bir yöntemdir. RF ablasyon ile karşılaştırıldığında benzer başarı sonuçları bildirilmiştir. Komplikasyon riskinin daha az oluşu ve uygulanabilirliğinin daha kolay oluşu nedeniyle günümüzde medikal tedaviye rağmen tekrarlayan AF de yaygın kullanım alanı bulmuş, %70'lere varan başarı oranları bildirilmiştir. İşleme rağmen tekrarlayan olguları ön görmek için ise çeşitli klinik ve teknik parametreler belirlenmiştir. Matsuo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada küçük sol atriyum çapı ile ablasyon sonrası sinüs ritmi sürdürülmesinin ilişkili olduğu bildirilmiştir.[139] Bitter ve arkadaşlarının yaptığı paroksizmal ve persistent AF hastalarını içeren çalışmada uyku apne sendromunun AF rekürrensine bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Bunun gibi klinik parametreler ile AF tekrarını öngörmek mümkün olduğu gibi işlem sırasındaki bir takım belirteçler ile işlem başarısı değerlendirilebilir. Siklody ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, işlem sırasında yapılan TOE ile değerlendirilen tam ven oklüzyonunun akut işlem başarısı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[140] Tam doku temasını ve tam oklüzyonu göstermede daha yaygın olarak kullanılan yöntem anjiyografi olmasına rağmen soğutma sırasında tam oklüzyon devam etmeyebilir ve bu anjiyografi ile değerlendirilemeyebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda ısı parametreleri ile akut ve geç rekonneksiyonun ilişkisi değerlendirilmiş ve işlem başarısını öngördürmede etkili parametreler olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda medikal tedaviye rağmen tekrarlayan paroksizmal AF'li hastaların işlem sırasındaki ısı-süre parametrelerinin akut rekonneksiyon ve geç klinik nüksün öngördürücüsü olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmamıza en az bir antiaritmik tedaviye rağmen semptomatik olan ve kriyobalon ablasyon uygulanan 102 AF hastası dahil edildi. Median takip süresi 22 ay (9- 48 ay) idi, bu sürede 33 hastada (%32,4) geç AF nüksü tespit edildi. Hastaların 69'unda (%67,6) antiaritmik kullanmaksızın semptomsuz sinüs ritmi sürdürülmüştür. Literatürde beş yıllık takipte bu oran %53 olarak bildirilmiştir.[141] Bir yıllık AF'siz yaşam ise %69 olarak bildirilmiştir. [142]

Geç AF nüksü ile yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, sol venrikül EF arasında, yapılan analizde anlamlı ilişki bulunmadı. Sol atriyum çapı ise nüks saptanan grupta anlamlı oranda daha büyük idi ( $3,9\pm 0,6$  cm'e karşın  $3,7\pm 0,3$  cm  $P=0,02$ ). Çalışmamızla benzer şekilde Neumann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sol atriyum çapının geç rekürrensi öngörmede önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir.[141] RF ablasyon ile yapılan bir başka çalışmada da sol atriyum çapının daha küçük olduğu hastalarda AF'siz

yaşam daha fazlaydı. Genişlemiş sol atriyumda AF nüksünün daha fazla olmasının altında yatan muhtemel mekanizma; kriyoablasyonun yapısal yeniden şekillenmeyi durduramaması ile açıklanabilir. Kriyoablasyon sırasında fokal PV tetikleyicileri elimine edilmesiyle elektriksel yeniden şekillenmeyi geri çevirebilir. Ancak geç rekürrenslerin muhtemel kaynağı PV dışındaki fokal tetikleyici alanlardır. Kriyoablasyon ile PV dışındaki fokal alanlar hedeflenemediği için sol atriyumun yapısal yapısal yeniden şekillenmesi devam eder ve bu da elektriksel instabilitenin progresyonununa yol açarak geç nükslere zemin hazırlar. Bu nedenlerle genişlemiş sol atriyum geç AF nüksü ile ilişkili olabilir.

İşlem sırasında kriyo kateter içerisinden ilerletilen haritalama kateteri ile atriyum ile PV bağlantısının kesildiği gözlemlenebilir. Dorwarth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gerçek zamanlı kayıtlar incelenmiş ve hızlı soğutmanın erken rekonneksiyon ile ilişkisi bildirilmiştir.[143] PV izolasyonuna hızlı ulaşılmasının kalıcı izolasyonu öngördüğü gösterilmiştir. Çalışmada 83 sn üzerindeki PV izolasyon zamanı erken rekonneksiyon ile ilişkili bulunmuştur. Bu yöntemin kullanılması işlem başarısı hakkında bilgi vermesine rağmen kullanılan ince haritalama kateteri özellikle inferiyor PV'lerde mekanik destekten yoksundur. Böylece yetersiz kriyoablasyon uygulamasına, uzamış işlem süresine ve fazla uygulamaya neden olur. Kriyobalon ısı parametreleri otomatik olarak soğuma esnasında kaydedilir. Bu, işlem yapılan PV'nin balon okluzyonundan etkilenir çünkü PV'de kan akımının kalması kriyobalonda ısınma etkisine yol açar. Bu durum "pull down" manevrası ile inferiyor boşluğun kapatılmasından sonra ısının düşmesi ile gözlemlenebilmektedir. Bu çerçevede kriyobalon ısı parametreleri balon doku teması hakkında bilgi sağlayabilir. Çalışmamızda soğuma hızını, soğuma derecesi ve soğuma süresi olarak iki parametre ile değerlendirdik. Yapılan lojistik regresyon analizinde soğuma süresi ve soğuma derecesi akut rekonneksiyonun bağımsız öngördürücüsü olarak tespit edildi (sırasıyla  $p=0,02$  OR=1,26 %95 CI=1,03-1,54;  $p=0,01$  OR=1,428 %95 CI =1,089-1,872 ). Hızlı dondurma ile kriyoablasyonun majör mekanizması olan intrasellüler buz şeklinde hücre içi su hapsi oluşması daha olasıdır. Bu kriyopreservasyon ile kriyoablasyonun en büyük farkıdır. Kriyopreservasyonda hücreler yavaş soğutulur ve hücre ölümü olmaz. Soğuma hızı kriyoablasyon sırasında dokuda 60-100 C°/dk hızında gerçekleşir ve bu hız kardiyak doku hasarına ve doku ölümüne neden olur. Hızlı soğuma etkin bir doku hasarının belirteci olabilir. Bu nedenle, soğuma süresinin kısa olması ve soğuma derecesinin düşük olması etkin bir kriyoablasyonun ön gördürücüsü olabilir. Yapılan ROC analizinde soğuma derecesi için eşik değer -23,5 C° olarak alındığında %90

sensivite ve %78 spesifite ile akut nüksü öngördürdüğü tespit edilmiştir (AUC=0,83 p<0,001). Soğuma süresi içinde eşik değer 29,5 sn alındığında %90 sensivite ve %78 spesifite ile akut nüksün öngördürücüsü olarak belirlenmiştir (AUC= 0,87 p<0,001). Ghosh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada soğuma hızı ile geç rekonneksiyon arasında ilişki bulunmuş ancak bağımsız bir öngördürücü olarak bildirilmemiştir.[17] Bu çalışmada soğuma hızı -30 C°'ye ulaşılan süre olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda ise soğuma derecesi ve süresi için bir eşik değer belirlenmemiş, tamamen doku temasına bağımlı olarak ortaya çıkan değerler ele alınmış, bu nedenle de doku düzeyindeki soğuma hızını göstermede daha iyi bir belirleyici olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ele alınan bir diğer parametre ısınma süresidir. Çalışmada ısınma süresi PV rekonneksiyonunu en iyi öngördüren belirteç olarak bildirilmiştir. Yaptığımız tek değişkenli analizde ısınma süresi akut nüksün bir ön gördürücüsü olarak tespit edilmiş ancak çok değişkenli analizde bağımsız bir öngördürücü olarak belirlenememiştir. Doku erimesi sırasında sıcaklık 0 C°'de durur ve bu balon ısınmasında gecikme olarak yansır. Bu nedenle uzamış ısınma süresi balon etrafındaki buz formasyonun miktarını ile ilişkili olabilir. Bu çerçevede uzamış ısınma zamanı doku hasarının indirek bir göstergesi olabilir. Soğuma hızı ise doku hasarının ve efektif ablasyonun yalnızca bir göstergesi değil aynı zamanda nedenidir.

Fürnkranz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ulaşılan minimum ısı inferiyor venler için -39 C° ve üzerinde, süperiyor venler için -42 C° ve üzerinde olması akut rekonneksiyon ile ilişkili bulunmuştur.[16] Belirtilen dereceler çalışmamızda eşik ısı değerleri olarak belirlenmiş ve eşik ısıya ulaşma süresi değerlendirilmiştir. Yapılan tek değişkenli analizde akut rekürrens ile eşik ısıya ulaşma süresi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (90,5±45,1 sn'ye karşın 70,3±41,5 sn P=0,001). Ancak bu anlamlılık çok değişkenli analizde sürdürülememiştir. Bu da efektif ısıda geçen sürenin önemli ancak akut işlem başarısının bir prediktörü olmadığını göstermektedir. Aynı çalışmada ulaşılan minimum ısı <-51 C° olmasının akut işlem başarısı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ulaşılan minimum ısı ile minimum ısıya ulaşma süresi incelenmiş ve akut işlem başarısı ile ilişkili bulunmuştur. Bu tam doku temasının ve efektif ablasyonun minimum ıslarda gerçekleştiğini göstermektedir. Fürnkranz ve arkadaşlarının çalışmasında ulaşılan minimum ısılar inferiyor venlerde daha yüksek değerlerde bildirilmiştir. Bunun nedeni inferiyor venlerin anatomik olarak balon ile hizalanmasının daha zor olması ve temas gücünün daha az olmasıdır.

Çalışmamızda soğuma hızının değerlendirilmesinde incelenen soğuma derecesi ve soğuma süresi akut işlem başarısının güçlü bir prediktörü olarak bulunmuştur. Akut rekonneksiyon ile ısınma süresi, minimum ısı ve minimum ısıya ulaşma süresinin ilişkili olduğu ancak çok değişkenli analizde bir bağımsız bir öngördürücü olmadığı tespit edilmiştir. Geçmişte yapılan çalışmalarla olan farklılıklar belirlenen eşik değerlerin farklı olması ve parametrelerin tanımlanmasında standart olmayışı ile ilişkili olabilir.

Yapılan çalışmalarda ısı parametrelerinin klinik pratikte akut işlem başarısını öngördürmede kullanılabiliceği gösterilmiştir. Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak ısı parametreleri ile klinik nüksü karşılaştıran çalışma yoktur. Yapılan çalışmalarda PV'lerin akut rekonneksiyonu ya da geç rekonneksiyonu değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ısı-süre parametreleri olarak belirlenen minimum ısı, minimum ısıya ulaşma süresi, sağıma derecesi, soğuma süresi, ısınma süresi ve eşik ısıya ulaşma süresi ile akut rekonneksiyon arasında ilişki bulunmuş, ancak klinik nüks arasında ilişki saptanmamıştır. Ghosh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada geç AF rekürrensi olan hastalar çalışmaya alınmış ve PV'lerin geç rekonneksiyonunu ile ısı parametreleri ilişkisi incelenmiştir. İlk ablasyon sonrası tekrar ablasyon işlemine alınan hastaların 7'sinde (%14) tüm venlerin atrial dokudan izole olduğu tespit edilmiştir. Diğer hastalarda en az bir PV'de rekonneksiyon tespit edilmiştir. Ancak bu hastaların hepsi klinik olarak nüksü olan hastalardır. Humera ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif çalışmada 12 AF'li hasta alınmış, bu hastalara kriyobalonablasyon işlemine alındıktan 8-12 hafta sonra kontrol elektrofizyolojik değerlendirme yapılmıştır.[131] Ablasyon sonrası yapılan elektrofizyolojik çalışmada PV'lerin 42'sinde (%88) izolasyonun devam ettiği, elektriksel rekonneksiyonun 4 hastada meydana geldiği tespit edilmiştir. Bu hastalardan birinde iki vende birden rekonneksiyon gelişmesine rağmen klinik AF nüksü gözlenmemiştir. Diğer taraftan tüm venlerin izolasyonun sürdüğü bir hastada ise AF rekürrensi tespit edilmiştir. Bu çerçevede klinik olarak nüks olanlarda PV sinyali tespit edilemeyeği gibi, nüks olmayanlarda PV sinyali tekrar ortaya çıkabilir. Isı-süre parametrelerinin akut rekonneksiyon ile ilişkisi, klinik nüks ile bu nedenlerle bulunamamış olabilir. Kriyobalon ablasyon ile AF tedavisi uygulanan hastalarda uzun dönemde klinik nüksü PV rekonneksiyonu açısından karşılaştıran çalışma yoktur. Çalışmamızda da nüks olan hastalara tekrar elektrofizyolojik değerlendirme yapılmamıştır. Kronik PV rekonneksiyonu ile klinik sonlanım noktaları arasındaki ilişki tartışmalı olmasına



rağmen güvenli ve etkin bir uygulamanın kalıcı PV izolasyonu ve iyibir sonlanım noktası sağlayacağı düşünülmektedir.

## **6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI**

ÇalıŐmamızın kısıtlılıklarından biri, çalıŐmamızın retrospektif bir çalışma olmasıdır. Klinik olarak nüks olan grupta ve nüks olmayan bir kontrol grubunda elektrofizyolojik yapılmamıŐ olması özellikle geç rekürrensini değerlendirilmesinde veri eksikliğine neden olmuş olabilir. Akut rekonneksiyonun değerlendirilmesinde daha fazla hasta popülasyonu ile analiz yapmak daha güçlü sonuçlar elde etmeye neden olabilir. Benzer şekilde geç rekürrensini ısı parametreleri açısından değerlendirilmesinde daha fazla sayıda hastaya ihtiyaç vardır.

## 7. SONUÇ

Günümüzde atriyal fibrilasyonlu hastalarda sinüs ritminin sürdürülmesinde kriyobalon ablasyon etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemidir. Kullanımının yaygınlaşması ile ablasyon sonrası AF tekrarı önemli bir sorun haline gelmiştir. Yapılan çalışmalarda işlem öncesi ve işlem sırasındaki değerlendirmelerde AF tekrarının belirleyicileri üzerinde durulmuştur. İşlem sırasındaki parametlerinin dikkatli incelenmesi de işlem başarısını öngördürmede kullanılabilir. Bu parametrelerden ısı-süre parametreleri akut işlem başarısını belirlemede öngördürücü olarak kullanılabilir. Minimum ısı derecesi, minimum ısıya ulaşılan süre, soğuma süresi,soğuma derecesi ısınma süresi ile akut nüks arasında anlamlı ilişki vardır ve soğuma süresi ile soğuma derecesi akut nüksün güçlü ve bağımsız öngördürücüsüdür. Isı parametrelerinin akut nüks ile anlamlı olan ilişkisi klinik nüks ile yoktur. Klinik nüksün işlem ile ilgili parametreleri kullanılarak öngördürülmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 8. KAYNAKLAR

1. Adgey, A. and S. Walsh, *Theory and Practice of Defibrillation:(1) Atrial Fibrillation and DC Conversion*. Heart, 2004. **90**(12): p. 1493-1498.
2. January, C.T., H. Calkins, K.T. Murray, J.E. Cigarroa, ve ark., *2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation*. Circulation, 2014. **129**: p. 000-000.
3. Kannel, W.B., P.A. Wolf, E.J. Benjamin, and D. Levy, *Prevalence, Incidence, Prognosis, And Predisposing Conditions For Atrial Fibrillation: Population-Based Estimates*. The American Journal of Cardiology, 1998. **82**(7): p. 2N-9N.
4. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, *Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study*. Stroke, 1991. **22**(8): p. 983-988.
5. Van Gelder, I.C., V.E. Hagens, H.A. Bosker, J.H. Kingma, ve ark., *A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2002. **347**(23): p. 1834-1840.
6. Wyse, D., A. Waldo, J. DiMarco, M. Domanski, ve ark., *A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation*. The New England journal of medicine, 2002. **347**(23): p. 1825-1833.
7. Doty, J.R., D.B. Doty, K.W. Jones, J.H. Flores, ve ark., *Comparison of Standard Maze 3 And Radiofrequency Maze Operations For Treatment of Atrial Fibrillation*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2007. **133**(4): p. 1037-1044.
8. Shah, A.N., S. Mittal, T.C. Sichrovsky, D. Cotiga, ve ark., *Long-Term Outcome Following Successful Pulmonary Vein Isolation: Pattern and Prediction of very late Recurrence*. Journal of cardiovascular electrophysiology, 2008. **19**(7): p. 661-667.
9. Wilber, D.J., C. Pappone, P. Neuzil, A. De Paola, ve ark., *Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Controlled Trial*. Jama, 2010. **303**(4): p. 333-340.
10. Haissaguerre, M., P. Jaïs, D.C. Shah, A. Takahashi, ve ark., *Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(10): p. 659-666.

11. Cappato, R., H. Calkins, S.-A. Chen, W. Davies, ve ark., *Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation*. *Circulation*, 2005. **111**(9): p. 1100-1105.
12. Harrison, L., J. Gallagher, J. Kasell, R. Anderson, ve ark., *Cryosurgical Ablation of the Av Node-His Bundle: A New Method for Producing Av Block*. *Circulation*, 1977. **55**(3): p. 463-470.
13. Friedman, P.L., M. Dubuc, M.S. Green, W.M. Jackman, ve ark., *Catheter Cryoablation of Supraventricular Tachycardia: Results of the Multicenter Prospective "Frosty" Trial*. *Heart Rhythm*, 2004. **1**(2): p. 129-138.
14. Kojodjojo, P., M. D O'Neill, P.B. Lim, L. Malcolm-Lawes, ve ark., *Pulmonary Venous Isolation by Antral Ablation with a Large Cryoballoon for Treatment of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: Medium-Term Outcomes and Non-Randomised Comparison with Pulmonary Venous Isolation by Radiofrequency Ablation*. *Heart*, 2010. **96**(17): p. 1379-1384.
15. Schmidt, M., M. Daccarett, H. Marschang, G. Ritscher, ve ark., *Intracardiac Echocardiography Improves Procedural Efficiency During Cryoballoon Ablation For Atrial Fibrillation: A Pilot Study*. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 2010. **21**(11): p. 1202-1207.
16. Fürnkranz, A., I. Köster, K.J. Chun, A. Metzner, ve ark., *Cryoballoon Temperature Predicts Acute Pulmonary Vein Isolation*. *Heart Rhythm*, 2011. **8**(6): p. 821-825.
17. Ghosh, J., A. Martin, A.C. Keech, K.H. Chan, ve ark., *Balloon Warming Time Is the Strongest Predictor of Late Pulmonary Vein Electrical Reconnection Following Cryoballoon Ablation for Atrial Fibrillation*. *Heart Rhythm*, 2013. **10**(9): p. 1311-1317.
18. Morady, F. and D.P. Zipes, *Atrial Fibrillation: Clinical Features, Mechanisms, and Managment*, in *Braunwald's Heart Disease*, D.L.M. Robert O. Bonow, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Editor. 2012, Elsevier. p. 825.
19. Lewis, T., *Report CXIX. Auricular Fibrillation: A Common Clinical Condition*. *British medical journal*, 1909. **2**(2552): p. 1528.
20. Wolf, P.A., E.J. Benhamin, A.J. Belanger, W.B. Kannel, ve ark., *Secular Trends In The Prevalence Of Atrial Fibrillation: The Framingham Study*. *American Heart Journal*, 1996. **131**(4): p. 790-795.

21. Go, A.S., E.M. Hylek, K.A. Phillips, Y. Chang, ve ark., *Prevalence Of Diagnosed Atrial Fibrillation In Adults: National Implications For Rhythm Management And Stroke Prevention: The Anticoagulation And Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. *Jama*, 2001. **285**(18): p. 2370-2375.
22. Furberg, C.D., B.M. Psaty, T.A. Manolio, J.M. Gardin, ve ark., *Prevalence Of Atrial Fibrillation In Elderly Subjects (The Cardiovascular Health Study)*. *The American journal of cardiology*, 1994. **74**(3): p. 236-241.
23. Feinberg, W.M., J.L. Blackshear, A. Laupacis, R. Kronmal, ve ark., *Prevalence, Age Distribution, And Gender Of Patients With Atrial Fibrillation: Analysis And Implications*. *Archives of internal medicine*, 1995. **155**(5): p. 469-473.
24. Miyasaka, Y., M.E. Barnes, B.J. Gersh, S.S. Cha, ve ark., *Secular Trends In Incidence of Atrial Fibrillation In Olmsted County, Minnesota, 1980 To 2000, And Implications On The Projections For Future Prevalence*. *Circulation*, 2006. **114**(2): p. 119-125.
25. Uyarel, H., A. Onat, H. Yüksel, G. Can, ve ark., *Incidence, Prevalence, And Mortality Estimates For Chronic Atrial Fibrillation In Turkish Adults*. *Turk Kardiyoloji Dernegi* 2008. **36**(4): p. 214-222.
26. Krahn, A.D., J. Manfreda, R.B. Tate, F.A. Mathewson, ve ark., *The Natural History of Atrial Fibrillation: Incidence, Risk Factors, And Prognosis In The Manitoba Follow-Up Study*. *The American journal of medicine*, 1995. **98**(5): p. 476-484.
27. Stewart, S., C.L. Hart, D.J. Hole, and J.J. McMurray, *A Population-Based Study of The Long-Term Risks Associated With Atrial Fibrillation: 20-Year Follow-Up of The Renfrew/Paisley Study*. *The American journal of medicine*, 2002. **113**(5): p. 359-364.
28. Carson, P.E., G.R. Johnson, W.B. Dunkman, R.D. Fletcher, ve ark., *The Influence Of Atrial Fibrillation On Prognosis In Mild To Moderate Heart Failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group*. *Circulation*, 1993. **87**(6 Suppl): p. VI102-10.
29. Cairns, J. and S. Connolly, *Nonrheumatic Atrial Fibrillation: Risk of Stroke and Role Of Antithrombotic Therapy*. *Circulation*, 1991. **84**(2): p. 469-481.
30. Camm, J. and I. Savelieva, *Atrial Fibrillation – All Change!* 2007, *Clin Med*. p. 374-379.

31. Hart, R.G., L.A. Pearce, R.M. Rothbart, J.H. McAnulty, ve ark., *Stroke With Intermittent Atrial Fibrillation: Incidence and Predictors During Aspirin Therapy*. Journal of the American College of Cardiology, 2000. **35**(1): p. 183-187.
32. Gottdiener, J.S., A.M. Arnold, G.P. Aurigemma, J.F. Polak, ve ark., *Predictors of Congestive Heart Failure in the Elderly: The Cardiovascular Health Study*. Journal of the American College of Cardiology, 2000. **35**(6): p. 1628-1637.
33. Wattigney, W.A., G.A. Mensah, and J.B. Croft, *Increasing Trends in Hospitalization for Atrial Fibrillation In The United States, 1985 Through 1999 Implications for Primary Prevention*. circulation, 2003. **108**(6): p. 711-716.
34. Savelieva, I., M. Paquette, P. Dorian, B. Lüderitz, ve ark., *Quality of Life in Patients with Silent Atrial Fibrillation*. Heart, 2001. **85**(2): p. 216-217.
35. Hagens, V.E., A.V. Ranchor, E. Van Sonderen, H.A. Bosker, ve ark., *Effect of Rate or Rhythm Control on Quality Of Life in Persistent Atrial Fibrillation: Results From The Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study*. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **43**(2): p. 241-247.
36. Jenkins, L., M. Brodsky, E. Schron, M. Chung, ve ark., *Quality of Life in Atrial Fibrillation: The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study*. American heart journal, 2005. **149**(1): p. 112-120.
37. Dorian, P., M. Paquette, D. Newman, M. Green, ve ark., *Quality of Life Improves With Treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation*. American heart journal, 2002. **143**(6): p. 984-990.
38. Savelieva, I., N. Kakouros, A. Kourliouros, and A.J. Camm, *Upstream Therapies for Management of Atrial Fibrillation: Review of Clinical Evidence and Implications for European Society of Cardiology Guidelines. Part I: Primary Prevention*. Europace, 2011. **13**(3): p. 308-328.
39. Burstein, B. and S. Nattel, *Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation*. Journal of the American College of Cardiology, 2008. **51**(8): p. 802-809.
40. Ausma, J., M. Wijffels, F. Thoné, L. Wouters, ve ark., *Structural Changes of Atrial Myocardium due to Sustained Atrial Fibrillation in the goat*. Circulation, 1997. **96**(9): p. 3157-3163.

41. Aimé-Sempé, C., T. Folliguet, C. Rücker-Martin, M. Krajewska, ve ark., *Myocardial Cell Death in Fibrillating and Dilated Human Right Atria*. Journal of the American College of Cardiology, 1999. **34**(5): p. 1577-1586.
42. Kumagai, K., H. Nakashima, H. Urata, N. Gondo, ve ark., *Effects of Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist on Electrical and Structural Remodeling in Atrial Fibrillation*. Journal of the American College of Cardiology, 2003. **41**(12): p. 2197-2204.
43. Frustaci, A., C. Chimenti, F. Bellocci, E. Morgante, ve ark., *Histological Substrate of Atrial Biopsies in Patients with Lone Atrial Fibrillation*. Circulation, 1997. **96**(4): p. 1180-1184.
44. Aviles, R.J., D.O. Martin, C. Apperson-Hansen, P.L. Houghtaling, ve ark., *Inflammation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation*. Circulation, 2003. **108**(24): p. 3006-3010.
45. Liu, T., G. Li, L. Li, and P. Korantzopoulos, *Association between C-Reactive Protein and Recurrence of Atrial Fibrillation after Successful Electrical Cardioversion: A Meta-Analysis*. Journal of the American College of Cardiology, 2007. **49**(15): p. 1642-1648.
46. Moe, G.K., W.C. Rheinboldt, and J. Abildskov, *A Computer Model of Atrial Fibrillation*. American heart journal, 1964. **67**(2): p. 200-220.
47. Moe, G. and J. Abildskov, *Atrial Fibrillation as a Self-Sustaining Arrhythmia Independent of Focal Discharge*. American heart journal, 1959. **58**(1): p. 59-70.
48. Mandapati, R., A. Skanes, J. Chen, O. Berenfeld, ve ark., *Stable Microreentrant Sources as a Mechanism of Atrial Fibrillation in the Isolated Sheep Heart*. Circulation, 2000. **101**(2): p. 194-199.
49. Skanes, A.C., R. Mandapati, O. Berenfeld, J.M. Davidenko, ve ark., *Spatiotemporal Periodicity During Atrial Fibrillation in the Isolated Sheep Heart*. Circulation, 1998. **98**(12): p. 1236-1248.
50. Rensma, P.L., M.A. Allesie, W. Lammers, F. Bonke, ve ark., *Length of Excitation Wave And Susceptibility to Reentrant Atrial Arrhythmias in Normal Conscious Dogs*. Circulation Research, 1988. **62**(2): p. 395-410.



51. Konings, K., C. Kirchhof, J. Smeets, H. Wellens, ve ark., *High-Density Mapping of Electrically Induced Atrial Fibrillation in Humans*. *Circulation*, 1994. **89**(4): p. 1665-1680.
52. Everett IV, T.H. and J.E. Olgin, *Atrial Fibrosis and the Mechanisms of Atrial Fibrillation*. *Heart Rhythm*, 2007. **4**(3): p. S24-S27.
53. Attuel, P., R. Childers, B. Cauchemez, J. Poveda, ve ark., *Failure in the Rate Adaptation of the Atrial Refractory Period: Its Relationship to Vulnerability*. *International journal of cardiology*, 1982. **2**(2): p. 179-197.
54. Kim, D.T., A.C. Lai, C. Hwang, L.-T. Fan, ve ark., *The Ligament of Marshall: A Structural Analysis in Human Hearts with Implications for Atrial Arrhythmias*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2000. **36**(4): p. 1324-1327.
55. Bettoni, M. and M. Zimmermann, *Autonomic Tone Variations Before the Onset of Paroxysmal Atrial Fibrillation*. *Circulation*, 2002. **105**(23): p. 2753-2759.
56. Fioranelli, M., M. Piccoli, G. Mileto, F. Sgreccia, ve ark., *Analysis of Heart Rate Variability Five Minutes Before The Onset of Paroxysmal Atrial Fibrillation*. *Pacing and clinical electrophysiology*, 1999. **22**(5): p. 743-749.
57. Maisel, W.H., *Autonomic Modulation Preceding the Onset of Atrial Fibrillation*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003. **42**(7): p. 1269-1270.
58. Misier, A.R.R., T. Opthof, N.M. Van Hemel, J.J. Defauw, ve ark., *Increased Dispersion of "Refractoriness" in Patients with Idiopathic Paroxysmal Atrial Fibrillation*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1992. **19**(7): p. 1531-1535.
59. Coumel, P., *Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Disorder of Autonomic Tone?* *European heart journal*, 1994. **15**(suppl A): p. 9-16.
60. Wijffels, M.C., C.J. Kirchhof, R. Dorland, and M.A. Allessie, *Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation A Study in Awake Chronically Instrumented Goats*. *Circulation*, 1995. **92**(7): p. 1954-1968.
61. Daoud, E.G., F. Bogun, R. Goyal, M. Harvey, ve ark., *Effect of Atrial Fibrillation on Atrial Refractoriness in Humans*. *Circulation*, 1996. **94**(7): p. 1600-1606.
62. Wakili, R., N. Voigt, S. Kääh, D. Dobrev, ve ark., *Recent Advances in the Molecular Pathophysiology of Atrial Fibrillation*. *The Journal of clinical investigation*, 2011. **121**(8): p. 2955-2968.

63. Allesie, M.A., P.A. Boyden, A.J. Camm, A.G. Kléber, ve ark., *Pathophysiology and Prevention of Atrial Fibrillation*. *Circulation*, 2001. **103**(5): p. 769-777.
64. Pandit, S.V., O. Berenfeld, J. Anumonwo, R.M. Zaritski, ve ark., *Ionic Determinants of Functional Reentry in a 2-D Model of Human Atrial Cells During Simulated Chronic Atrial Fibrillation*. *Biophysical Journal*, 2005. **88**(6): p. 3806-3821.
65. Nattel, S., B. Burstein, and D. Dobrev, *Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications*. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2008. **1**(1): p. 62-73.
66. Burstein, B., P. Comtois, G. Michael, K. Nishida, ve ark., *Changes in Connexin Expression and the Atrial Fibrillation Substrate in Congestive Heart Failure*. *Circulation research*, 2009. **105**(12): p. 1213-1222.
67. Yue, L., J. Xie, and S. Nattel, *Molecular Determinants of Cardiac Fibroblast Electrical Function and Therapeutic Implications for Atrial Fibrillation*. *Cardiovascular research*, 2010: p. cvq329.
68. Burstein, B., X.-Y. Qi, Y.-H. Yeh, A. Calderone, ve ark., *Atrial Cardiomyocyte Tachycardia Alters Cardiac Fibroblast Function: A Novel Consideration in Atrial Remodeling*. *Cardiovascular research*, 2007. **76**(3): p. 442-452.
69. Wang, T.J., H. Parise, D. Levy, R.B. D'Agostino, ve ark., *Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation*. *Jama*, 2004. **292**(20): p. 2471-2477.
70. Frost, L., L.J. Hune, and P. Vestergaard, *Overweight and Obesity as Risk Factors for Atrial Fibrillation or Flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study*. *The American journal of medicine*, 2005. **118**(5): p. 489-495.
71. Goldberg, R.J., J. Yarzebski, D. Lessard, J. Wu, ve ark., *Recent Trends in the Incidence Rates of and Death Rates From Atrial Fibrillation Complicating Initial Acute Myocardial Infarction: A Community-Wide Perspective*. *American heart journal*, 2002. **143**(3): p. 519-527.
72. Brand, F.N., R.D. Abbott, W.B. Kannel, and P.A. Wolf, *Characteristics and Prognosis of Lone Atrial Fibrillation: 30-Year Follow-Up in the Framingham Study*. *Jama*, 1985. **254**(24): p. 3449-3453.
73. Brugada, R., T. Tapscott, G.Z. Czernuszewicz, A. Marian, ve ark., *Identification of a Genetic Locus for Familial Atrial Fibrillation*. *New England Journal of Medicine*, 1997. **336**(13): p. 905-911.

74. Gallagher, M.M. and A. Camm, *Classification of Atrial Fibrillation*. Pacing and clinical electrophysiology, 1997. **20**(6): p. 1603-1605.
75. Fuster, V., L.E. Rydén, D.S. Cannom, H.J. Crijns, ve ark., *2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **57**(11): p. e101-e198.
76. Conditions, N.C.C.f.C. *Atrial Fibrillation: National Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care*. 2006. Royal College of Physicians.
77. Watson, T., E. Shantsila, and G.Y. Lip, *Mechanisms of Thrombogenesis in Atrial Fibrillation: Virchow's Triad Revisited*. The Lancet, 2009. **373**(9658): p. 155-166.
78. Camm, A.J., G.Y. Lip, R. De Caterina, I. Savelieva, ve ark., *2012 Focused Update of the Esc Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation an Update of the 2010 Esc Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation developed with the Special Contribution of The European Heart Rhythm Association*. European heart journal, 2012. **33**(21): p. 2719-2747.
79. Olesen, J.B., G.Y. Lip, M.L. Hansen, P.R. Hansen, ve ark., *Validation of Risk Stratification Schemes for Predicting Stroke and Thromboembolism in Patients with Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study*. Bmj, 2011. **342**.
80. Boriani, G., G.L. Botto, L. Padeletti, M. Santini, ve ark., *Improving Stroke Risk Stratification Using the CHADS2 and CHA2DS2-Vasc Risk Scores in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation by Continuous Arrhythmia Burden Monitoring*. Stroke, 2011. **42**(6): p. 1768-1770.
81. Pisters, R., D.A. Lane, R. Nieuwlaat, C.B. de Vos, ve ark., *A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation The Euro Heart Survey*. CHEST Journal, 2010. **138**(5): p. 1093-1100.
82. Aguilar, M.I., R. Hart, and L.A. Pearce, *Oral Anticoagulants versus Antiplatelet Therapy for Preventing Stroke in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation and no History of Stroke or Transient Ischemic Attacks*. Cochrane Database Syst Rev, 2007. **3**.

83. Hart, R.G., L.A. Pearce, and M.I. Aguilar, *Meta-Analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation*. *Annals of internal medicine*, 2007. **146**(12): p. 857-867.
84. Site, H.G., *Clopidogrel Plus Aspirin versus Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a Randomised Controlled Trial*. *Lancet*, 2006. **367**: p. 1903-12.
85. Hart, R.G., D.L. Bhatt, W. Hacke, K.A. Fox, ve ark., *Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Stroke in Patients with a History of Atrial Fibrillation: Subgroup Analysis of the CHARISMA Randomized Trial*. *Cerebrovascular Diseases*, 2008. **25**(4): p. 344-347.
86. Connolly, S.J., J. Pogue, R.G. Hart, S.H. Hohnloser, ve ark., *Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(20): p. 2066-2078.
87. Contractor, T., V. Levin, M.W. Martinez, and F.E. Marchlinski, *Novel Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation: Dawn of a New Era*. *Postgraduate medicine*, 2013. **125**(1): p. 34-44.
88. Hohnloser, S.H., K.-H. Kuck, and J. Lilienthal, *Rhythm or Rate Control in Atrial Fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a Randomised Trial*. *The Lancet*, 2000. **356**(9244): p. 1789-1794.
89. Miketic, S., A. Cuneo, S. Haun, S. Micus, ve ark., *Randomized Trial of Rate-Control Versus Rhythm-Control in Persistent Atrial Fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003. **41**(10): p. 1690-1696.
90. Opolski, G., A. Torbicki, D.A. Kosior, M. Szulc, ve ark., *Rate Control vs Rhythm Control in Patients With Nonvalvular Persistent Atrial Fibrillation—the Results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study*. *CHEST Journal*, 2004. **126**(2): p. 476-486.
91. Gallagher, M.M., A.G.R. Kishore, and A.J. Camm, *Management strategies in atrial fibrillation*, in *Current Issues In Cardiology Management Strategies*, McEwan and J. R, Editors. 1997, BMJ Publishing Group: London. p. 201-218.

92. Saksena, S., A. Slee, A.L. Waldo, N. Freemantle, ve ark., *Cardiovascular outcomes in the AFFIRM Trial (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management) An assessment of individual antiarrhythmic drug therapies compared with rate control with propensity score-matched analyses*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **58**(19): p. 1975-1985.
93. Van Gelder, I.C., H.F. Groenveld, H.J. Crijns, Y.S. Tuininga, ve ark., *Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2010. **362**(15): p. 1363-1373.
94. Groenveld, H.F., H.J. Crijns, M. Rienstra, M.P. Van den Berg, ve ark., *Does Intensity of Rate Control influence Outcome in Persistent Atrial Fibrillation?: Data of the RACE study*. American heart journal, 2009. **158**(5): p. 785-791.
95. Van Gelder, I.C., D.G. Wyse, M.L. Chandler, H.A. Cooper, ve ark., *Does Intensity of Rate-Control Influence Outcome in Atrial Fibrillation? An Analysis of Pooled Data from the RACE and AFFIRM Studies*. Europace, 2006. **8**(11): p. 935-942.
96. Weerasooriya, R., M. Davis, A. Powell, T. Szili-Torok, ve ark., *The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT)*. Journal of the American College of Cardiology, 2003. **41**(10): p. 1697-1702.
97. Kirkutis, A., A. Poviliunas, P. Griociene, S. Polena, ve ark. *Cardiac Rate Normalization in Chronic Atrial Fibrillation: Comparison Of Long-Term Efficacy of Treatment with Amiodarone versus AV Node Ablation and Permanent His-Bundle Pacing*. in *Proc West Pharmacol Soc*. 2004.
98. Doshi, R.N., E.G. Daoud, C. Fellows, K. Turk, ve ark., *Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation (The PAVE Study)*. Journal of cardiovascular electrophysiology, 2005. **16**(11): p. 1160-1165.
99. Lim, H.S., A. Hamaad, and G. Lip, *Clinical Review: Clinical Management of Atrial Fibrillation-Rate Control versus Rhythm Control*. CRITICAL CARE-LONDON-, 2004. **8**(4): p. 271-279.
100. Gallagher, M.M., B.J. Hennessy, N. Edvardsson, C.M. Hart, ve ark., *Embolic Complications of Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias: Association with Low Intensity of Anticoagulation at the Time of Cardioversion*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **40**(5): p. 926-933.

101. Black, I.W., D. Fatkin, K.B. Sagar, B.K. Khandheria, ve ark., *Exclusion of Atrial Thrombus by Transesophageal Echocardiography does not Preclude Embolism after Cardioversion of Atrial Fibrillation. A Multicenter Study.* Circulation, 1994. **89**(6): p. 2509-2513.
102. Klein, A.L., R.A. Grimm, R.D. Murray, C. Apperson-Hansen, ve ark., *Use of Transesophageal Echocardiography to Guide Cardioversion in Patients with Atrial Fibrillation.* New England Journal of Medicine, 2001. **344**(19): p. 1411-1420.
103. McNamara, R.L., L.J. Tamariz, J.B. Segal, and E.B. Bass, *Management of Atrial Fibrillation: Review of The Evidence for The Role of Pharmacologic Therapy, Electrical Cardioversion, and Echocardiography.* Annals of Internal Medicine, 2003. **139**(12): p. 1018-1033.
104. Fresco, C. and A. Proclemer, *Clinical Challenge II: Management of Recent Onset Atrial Fibrillation.* European heart journal, 1996. **17**(suppl C): p. 41-47.
105. Investigators, C., *Preliminary Report: Effect of Encainide and Flecainide on Mortality in a Randomized Trial of Arrhythmia Suppression After Myocardial Infarction.* N Engl J Med, 1989. **321**: p. 406-412.
106. Alboni, P., G.L. Botto, N. Baldi, M. Luzi, ve ark., *Outpatient Treatment of Recent-Onset Atrial Fibrillation with the "Pill-In-The-Pocket" Approach.* New England Journal of Medicine, 2004. **351**(23): p. 2384-2391.
107. Gallagher, M.M., X.-H. Guo, J.D. Poloniecki, Y.G. Yap, ve ark., *Initial Energy Setting, Outcome and Efficiency in Direct Current Cardioversion Of Atrial Fibrillation And Flutter.* Journal of the American College of Cardiology, 2001. **38**(5): p. 1498-1504.
108. Climent, V.E., F. Marin, L. Mainar, R. GÓMEZ-ALDARAVÍ, ve ark., *Effects of Pretreatment with Intravenous Flecainide on Efficacy of External Cardioversion of Persistent Atrial Fibrillation.* Pacing and Clinical Electrophysiology, 2004. **27**(3): p. 368-372.
109. Singh, B.N., S.N. Singh, D.J. Reda, X.C. Tang, ve ark., *Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation.* New England Journal of Medicine, 2005. **352**(18): p. 1861-1872.
110. Anderson, J.L., E. Gilbert, B.L. Alpert, R.W. Henthorn, ve ark., *Prevention of Symptomatic Recurrences of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients Initially Tolerating Antiarrhythmic Therapy. A Multicenter, Double-Blind, Crossover Study of*

- Flecainide and Placebo With Transtelephonic Monitoring. Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. Circulation, 1989. 80(6): p. 1557-1570.*
111. Antman, E.M., A.D. Beamer, C. Cantillon, N. McGowan, ve ark., *Long-term Oral Propafenone Therapy for Suppression of Refractory Symptomatic Atrial Fibrillation and Atrial Flutter.* Journal of the American College of Cardiology, 1988. **12**(4): p. 1005-1011.
  112. Connolly, S.J., A.J. Camm, J.L. Halperin, C. Joyner, ve ark., *Dronedaronone in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation.* New England Journal of Medicine, 2011. **365**(24): p. 2268-2276.
  113. Graboys, T.B., P.J. Podrid, and B. Lown, *Efficacy of Amiodarone for Refractory Supraventricular Tachyarrhythmias.* American heart journal, 1983. **106**(4): p. 870-876.
  114. Gosselink, A.M., H.J. Crijns, I.C. Van Gelder, H. Hillige, ve ark., *Low-dose Amiodarone for Maintenance of Sinus Rhythm After Cardioversion of Atrial Fibrillation or Flutter.* Jama, 1992. **267**(24): p. 3289-3293.
  115. Horowitz, L.N., S.R. Spielman, A.M. Greenspan, G.S. Mintz, ve ark., *Use of Amiodarone in the Treatment of Persistent and Paroxysmal Atrial Fibrillation Resistant Tto Quinidine Therapy.* Journal of the American College of Cardiology, 1985. **6**(6): p. 1402-1407.
  116. Janse, M., *Effect of Prophylactic Amiodarine on Mortality after Acute Myocardial Infarction and in Congestive Heart Failure: Meta-Analysis of Individual Data from 6500 Patients in Randomised Trials.* Lancet, 1997. **350**: p. 1417-1424.
  117. Calkins, H., K.H. Kuck, R. Cappato, J. Brugada, ve ark., *2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. . Europace, 2012: p. eus027.*
  118. Haegeli, L.M., *Percutaneous Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation.* European Heart Journal, 2012. **33**(21): p. 2625.
  119. Eitel, C., G. Hindricks, P. Sommer, T. Gaspar, ve ark., *Circumferential Pulmonary Vein Isolation and Linear Left Atrial Ablation as a Single-Catheter Technique to*

- Achieve Bidirectional Conduction Block: The Pace-And-Ablate Approach.* Heart Rhythm, 2010. **7**(2): p. 157-164.
120. Calkins, H., J. Brugada, D.L. Packer, R. Cappato, ve ark., *HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and Approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society.* Europace, 2007. **9**(6): p. 335-379.
  121. Scherlag, B.J., H. Nakagawa, W.M. Jackman, W.S. Yamanashi, ve ark., *Electrical Stimulation to Identify Neural Elements on the Heart: Their Role in Atrial Fibrillation.* Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology, 2005. **13**(1): p. 37-42.
  122. Kurzidim, K., H.J. SCHNEIDER, M. Kuniss, J. Sperzel, ve ark., *Cryocatheter Ablation of Right Ventricular Outflow Tract Tachycardia.* Journal of cardiovascular electrophysiology, 2005. **16**(4): p. 366-369.
  123. Manusama, R., C. Timmermans, F. Limon, S. Philippens, ve ark., *Catheter-based Cryoablation Permanently Cures Patients with Common Atrial Flutter.* Circulation, 2004. **109**(13): p. 1636-1639.
  124. Sarabanda, A.V., T.J. Bunch, S.B. Johnson, S. Mahapatra, ve ark., *Efficacy and Safety of Circumferential Pulmonary Vein Isolation Using a Novel Cryothermal Balloon Ablation System.* Journal of the American College of Cardiology, 2005. **46**(10): p. 1902-1912.
  125. Khairy, P., P. Chauvet, J. Lehmann, J. Lambert, ve ark., *Lower Incidence of Thrombus Formation with Cryoenergy versus Radiofrequency Catheter Ablation.* Circulation, 2003. **107**(15): p. 2045-2050.



126. Whittaker, D., *Mechanisms of Tissue Destruction Following Cryosurgery*. Annals of the Royal College of Surgeons of England, 1984. **66**(5): p. 313.
127. Lustgarten, D.L., D. Keane, and J. Ruskin, *Cryothermal Ablation: Mechanism of Tissue Injury and Current Experience in the Treatment of Tachyarrhythmias*. Progress in cardiovascular diseases, 1999. **41**(6): p. 481-498.
128. Van Belle, Y., P. Janse, M.J. Rivero-Ayerza, A.S. Thornton, ve ark., *Pulmonary Vein Isolation Using an Occluding Cryoballoon for Circumferential Ablation: Feasibility, Complications, and Short-Term Outcome*. European Heart Journal, 2007.
129. Fürnkranz, A., K. Chun, D. Nuyens, A. Metzner, ve ark., *Characterization of Conduction Recovery after Pulmonary Vein Isolation Using the "Single Big Cryoballoon" Technique*. Heart Rhythm, 2010. **7**(2): p. 184-190.
130. Chun, K.J., A. Fuernkranz, A. Metzner, B. Schmidt, ve ark., *Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation with Real-Time Recordings from the Pulmonary Veins*. Journal of cardiovascular electrophysiology, 2009. **20**(11): p. 1203-1210.
131. Ahmed, H., P. Neuzil, J. Skoda, A. D'AVILA, ve ark., *The Permanency of Pulmonary Vein Isolation Using a Balloon Cryoablation Catheter*. Journal of cardiovascular electrophysiology, 2010. **21**(7): p. 731-737.
132. Packer, D.L., R.C. Kowal, K.R. Wheelan, J.M. Irwin, ve ark., *Cryoballoon Ablation of Pulmonary Veins for Paroxysmal Atrial Fibrillation First Results of the North American Arctic Front (STOP AF) Pivotal Trial*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **61**(16): p. 1713-1723.
133. Van Belle, Y., P. Janse, D. Theuns, T. Szili-Torok, ve ark., *One Year Follow-Up after Cryoballoon Isolation of the Pulmonary Veins in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation*. Europace, 2008. **10**(11): p. 1271-1276.
134. Chun, K.-R.J., B. Schmidt, A. Metzner, R. Tilz, ve ark., *The 'Single Big Cryoballoon' technique for Acute Pulmonary Vein Isolation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Prospective Observational Single Centre Study*. European heart journal, 2009. **30**(6): p. 699-709.
135. Ahmed, H., P. Neuzil, A. d'Avila, Y.-M. Cha, ve ark., *The Esophageal Effects of Cryoenergy During Cryoablation for Atrial Fibrillation*. Heart Rhythm, 2009. **6**(7): p. 962-969.

136. Kühne, M., Y. Suter, D. Altmann, P. Ammann, ve ark., *Cryoballoon Versus Radiofrequency Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Biomarkers of Myocardial Injury, Recurrence Rates, and Pulmonary Vein Reconnection Patterns*. *Heart Rhythm*, 2010. **7**(12): p. 1770-1776.
137. Linhart, M., B. Bellmann, E. MITTMANN-BRAUN, J.W. Schrickel, ve ark., *Comparison of Cryoballoon and Radiofrequency Ablation of Pulmonary Veins in 40 Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Case-Control Study*. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 2009. **20**(12): p. 1343-1348.
138. Neumann, T., J. Vogt, B. Schumacher, A. Dorszewski, ve ark., *Circumferential Pulmonary Vein Isolation with the Cryoballoon Technique: Results from a Prospective 3-Center Study*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008. **52**(4): p. 273-278.
139. Matsuo, S., N. Lellouche, M. Wright, M. Bevilacqua, ve ark., *Clinical Predictors of Termination and Clinical Outcome of Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009. **54**(9): p. 788-795.
140. Siklody, C.H., J. Minners, M. Allgeier, H.J. ALLGEIER, ve ark., *Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation Guided by Transesophageal Echocardiography: Novel Aspects on an Emerging Ablation Technique*. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 2009. **20**(11): p. 1197-1202.
141. Neumann, T., M. Wójcik, A. Berkowitsch, D. Erkapic, ve ark., *Cryoballoon Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: 5-Year Outcome After Single Procedure and Predictors of Success*. *Europace*, 2013. **15**(8): p. 1143-1149.
142. Defaye, P., A. Kane, A. Chaib, and P. Jacon, *Efficacy and Safety of Pulmonary Veins Isolation by Cryoablation for the Treatment of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation*. *Europace*, 2011. **13**(6): p. 789-795.
143. Dorwarth, U., M. Schmidt, M. Wankerl, J. Krieg, ve ark., *Pulmonary Vein Electrophysiology During Cryoballoon Ablation as a Predictor For Procedural Success*. *Journal of interventional cardiac electrophysiology*, 2011. **32**(3): p. 205-211.